

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA SUSTANCIA P (SP) Y DE  
BETA-ENDORFINAS, EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ACUPUNTURA Vs  
SUMATRIPTAN + PROPRANOLOL**

**CARLOS ARTURO AVILA VERA**

**Proyecto de Trabajo de Grado para optar al título de  
Maestro en Acupuntura y Medicina Tradicional China**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRIA EN ACUPUNTURA Y MEDICINA TRADICIONAL CHINA**

**2009**

## 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La migraña es uno de los desórdenes neurológicos más frecuentes y más incapacitantes, lo cual genera altos costos tanto individuales como comunitarios (1). El abordaje terapéutico actual de la migraña incluye herramientas farmacológicas que aunque han demostrado cierta efectividad, también se asocian con una gran variedad de efectos adversos (17, 18, 20); en los últimos años, ha habido un auge creciente en el uso de la acupuntura para tratar esta molestia con resultados satisfactorios (22, 23, 24, 25, 26). Sin embargo, la comunidad científica es renuente a aceptar esta terapéutica como una herramienta útil para el tratamiento de la migraña, aduciendo que aunque existen diversos estudios clínicos que señalan que la acupuntura puede ser un método terapéutico efectivo para el tratamiento del dolor y específicamente de la migraña, algunos de ellos no fueron diseñados con el rigor necesario, y aquellos que lo tienen, no logran explicar adecuadamente los mecanismos de acción de la acupuntura en el manejo del dolor (21). Dentro de estos estudios, se cuentan aquellos que han tratado de encontrar una explicación bioquímica a la acción de la acupuntura, y en este contexto, hay varios que han demostrado cambios en las concentraciones tanto de mediadores neuroquímicos excitadores como inhibidores del dolor (28, 29, 30, 31); sin embargo, las dudas sobre estos hallazgos permanecen debido a que algunos autores han orientado sus resultados y, otros por dificultades técnicas no han encontrado suficiente soporte a sus hallazgos. Por esta razón, considero que el problema a resolver en esta propuesta de estudio se puede plasmar en la siguiente pregunta: ¿Se producen cambios en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores excitadores y moduladores del dolor, en pacientes migrañosos tratados con la terapéutica farmacológica habitual o con terapia acupuntural?

## 2 JUSTIFICACION

Basado en estudios previos que han demostrado que la acupuntura es una terapia efectiva para el tratamiento de la migraña (21, 22, 23, 24, 25) y que además se generan cambios bioquímicos demostrados en el laboratorio con la aplicación de la acupuntura en pacientes afectados por diversas patologías (28, 29, 30, 31), se quiere indagar si la efectividad de la acupuntura para el tratamiento de la migraña se debe a cambios generados en las concentraciones de marcadores bioquímicos metabolómicos relacionados con esta patología, y si dichos cambios tienen un comportamiento similar cuando el paciente es tratado con la terapéutica farmacológica convencional frente a un esquema de tratamiento con acupuntura.

En caso de obtener una correlación directa entre la efectividad encontrada por cada una de las terapéuticas utilizadas y los cambios séricos de los biomarcadores para migraña escogidos, este estudio, motivará el diseño y desarrollo de nuevos estudios que exploren con mayor profundidad las hipótesis acá expuestas. Si la asociación se encuentra entre la terapia farmacológica y los cambios en los marcadores, se reforzará la tesis de la efectividad de los medicamentos utilizados por largo tiempo de una manera “empírica” para el caso del propranolol y por acción química específica para el caso del sumatriptan. Ahora, si se encuentra correlación entre en la terapia con acupuntura y cambios bioquímicos de los marcadores, se dispondrá de un argumento muy poderoso para intentar explicar el mecanismo de acción de la acupuntura en el tratamiento de la migraña, favoreciendo con ello no solo la difusión en la utilización de la acupuntura como método terapéutico confiable para el manejo del dolor dentro de la comunidad científica occidental, sino que generará mayor confianza en quienes actualmente hacen uso de esta terapéutica. Finalmente, si la correlación se encuentra en los dos esquemas terapéuticos, el estudio eventualmente podría contribuir a escoger con mayor precisión la terapia para el manejo del dolor más favorable para el paciente, considerando variables como efectividad y mejor balance riesgo/beneficio.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

Determinar si existen cambios en los niveles plasmáticos de la Sustancia P y de b-endorfinas en pacientes que tienen diagnóstico de migraña con y sin aura manejados con acupuntura o tratamiento convencional con sumatriptan + Propranolol y describir su evolución clínica.

#### **3.2 Específicos**

1. Determinar por medio de ELISA los niveles de Sustancia P (SP) en pacientes con migraña con aura y sin aura, antes, a las seis y a las doce semanas de iniciado el tratamiento con acupuntura o con sumatriptan + Propranolol.
2. Determinar por medio de ELISA los niveles de beta - endorfinas en pacientes con migraña con aura y sin aura, antes, a las seis y a las doce semanas de iniciado el tratamiento con acupuntura o con sumatriptan + Propranolol.
3. Describir la evolución clínica experimentada por los pacientes antes, a las seis y a las doce semanas de iniciado el tratamiento con acupuntura o con sumatriptan + Propranolol.
4. Analizar las diferencias en los niveles plasmáticos de Sustancia P y b-endorfinas en cada grupo y estratificado por migraña con aura y sin aura.
5. Analizar la correlación entre los niveles de sustancia P y beta-endorfinas.

## 4 HIPOTESIS

Tomando en cuenta que la percepción del dolor tiene una base anatómica expresada en los receptores especializados (nociceptores) ubicados en la periferia, las fibras aferentes primarias (A-delta y C) que conducen el estímulo al SNC, los tractos nociceptivos ascendentes que llevan dicho estímulo a los centros superiores del SNC donde se hace la discriminación del dolor y los llamados sistemas descendentes cuya finalidad es responder con la modulación del dolor, y que la transmisión de toda esta información se hace con la mediación de neurotransmisores bioquímicos ya ampliamente estudiados (32), es de esperar que así como con la terapéutica farmacológica se modifican las concentraciones (o se bloquean sus receptores) de algunos de estos neurotransmisores con el fin de aliviar el dolor, la acupuntura genere igualmente una variación en la concentración de biomarcadores de dolor, tanto del tipo excitatorio (Sustancia P), disminuyendo su concentración, como de tipo inhibitorio (Endorfinas), aumentándola.

### 4.1 Hipótesis conceptual

Existen cambios en los niveles plasmáticos de sustancia P en y beta-endorfinas en pacientes con diagnóstico de migraña con aura y sin aura manejados durante doce semanas con acupuntura.

### 4.2 Hipótesis principal

Los niveles de Sustancia P plasmática disminuyen a valores normales en los pacientes con migraña con aura y sin aura después de manejo con acupuntura durante doce semanas.

Hipótesis estadísticas

Determinando que...

$\mu_1$ : Es la media de los valores plasmáticos de Sustancia P en pg/ml de los pacientes con diagnóstico de migraña manejados con propanolol mas sumatriptan a las doce semanas.

$\mu_2$ : Es la media de los valores plasmáticos de Sustancia P en pg/ml de los pacientes con diagnóstico de migraña manejados con acupuntura a las doce semanas.

La hipótesis nula es:

H0:  $\mu_1 - \mu_2 \geq 12$  pg/ml

H1:  $\mu_1 - \mu_2 < 12$  pg/ml

### **4.3 Hipótesis secundaria**

Los niveles de beta- endorfinas plasmáticas aumentan en los pacientes con migraña con aura y sin aura después de manejo con acupuntura durante doce semanas.

Determinando que:

$\mu_3$  la media de los niveles plasmáticos de beta-endorfinas en ng/ml de los pacientes con diagnostico de migraña manejados con propanol mas sumatriptan a las doce semanas.

$\mu_4$ : la media de los niveles plasmáticos de beta-endorfinas en ng/ml de los pacientes con diagnostico de migraña manejados con acupuntura a las doce semanas.

Hipótesis estadística

Ho:  $\mu_3 - \mu_4 \leq 2$  ng/ml

H1:  $\mu_3 - \mu_4 > 2$  ng/ml

## **5 MARCO DE DE REFERENCIA**

### **5.1 Marco Conceptual**

#### **5.1.1 Migraña**

##### **5.1.1.1 Definición**

“La migraña es un tipo de desorden neurológico crónico, caracterizado por episodios recurrentes de cefalea, generalmente hemicránea, de duración variable entre 4 a 72 horas y que se asocia a síntomas como náuseas, vómito, sensibilidad a la luz, al ruido entre otros” (1).

##### **5.1.1.2 Epidemiología**

Lipton et al (1), revisaron los hallazgos encontrados en cuatro estudios sobre la incidencia de la migraña. Puede concluirse de estos estudios que la migraña presenta una mayor incidencia en mujeres en edad económicamente productiva, entre 25 a 50 años de edad, frente al sexo masculino y en cualquier otro rango de edad. Sin embargo, antes de la pubertad, la migraña se presenta con mayor frecuencia los niños que en las niñas, pero en estas, la aparición de la enfermedad se incrementa con mayor rapidez que en aquellos durante la adolescencia y la adultez.

Los mismos autores, revisaron algunos estudios de prevalencia y encontraron por ejemplo que en la población pediátrica italiana la prevalencia de la migraña fue de 3%, con una clara tendencia a ser más frecuente en mujeres. Por otro lado, en el Reino Unido encontraron una prevalencia en un rango entre 3.4% a 4.9%, que presentó variación según la edad, bastante más alta en niños entre los 3 a 7 años de edad, sin variación respecto al sexo entre los 7 a 11 años y con valor mucho más alto en niñas mayores de 11 años. En los Estados Unidos, el Estudio Americano de Migraña I desarrollado en 1989 y el Estudio Americano de Migraña II realizado 10 años después, revelaron una prevalencia de 18% en mujeres y 6% en hombres. En estos mismos estudios americanos sobre migraña, se encontró que la prevalencia de la enfermedad es más alta en caucásicos, media en afro americanos y baja en americanos de origen asiático, hallazgos que coinciden con los encontrados en un meta análisis sobre estudios de prevalencia que sugirió que la migraña tiene

gran presentación en Norte y Sur América, media en Europa y baja en África y Asia. De igual manera, se encontró que las bajas condiciones socioeconómicas de la población se asocian a una mayor prevalencia de la enfermedad al menos en Norte América, ya que en Europa esta asociación no es tan fuerte.

### **5.1.1.3 Impacto de la Migraña**

La Migraña debe considerarse como un problema de salud pública dadas las repercusiones sociales y económicas que tiene sobre la comunidad. El Estudio Americano de Migraña II, estima que 28 millones de personas sufren de migraña en Estados Unidos de América, el 25% de las cuales presentan 4 o más ataques severos por mes, 35% experimentan entre 1 y 4 episodios y el 38% sufren al menos un ataque mensual (1). El peso que tiene esta patología puede considerarse desde dos puntos de vista, el costo económico y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Frente al primer tópico, el económico, una de las formas de evaluar costos directos de la enfermedad es cuantificar los recursos empleados en la atención de la enfermedad por parte de los organismos de salud; en Estados Unidos se encontró que cerca del 4% de las consultas a médicos generales, más de 10 millones de visitas, correspondieron a cefaleas; alrededor de 3.2 billones de dólares americanos fueron requeridos para comprar medicamentos de venta libre adicionales a más de 1 billón de dólares empleados para adquirir medicamentos de prescripción médica. El componente indirecto del costo de la enfermedad se puede evaluar a través de indicadores de pérdida de productividad generada por ausentismo laboral y/o reducción en el rendimiento en el trabajo; las cifras son variables pero significativas, oscilan entre 13 y 18 billones de dólares al año, solo en EEUU (1).

Se ha encontrado que el efecto de la migraña sobre la calidad de vida de los pacientes es tan importante como el producido por la depresión y más severo que el que generan enfermedades como diabetes, la artritis y otras enfermedades crónicas; entendiendo como calidad de vida la valoración que hace el individuo sobre los aspectos generales de su vida en los contextos cultural, sistema de valores, metas por alcanzar, etc. Por otro lado, la discapacidad, definida como los efectos de la enfermedad sobre la capacidad para trabajar, relacionarse con los demás, participar en eventos recreativos y otras actividades no relacionadas con el trabajo, representa un gran costo para el individuo y la sociedad (1).



#### **5.1.1.4 Clasificación**

La International Headache Society (IHS) (3), presentó en el año 2004 la Clasificación Internacional de la Cefalea, en la cual divide las cefaleas en dos grandes grupos, Cefaleas Primarias y Cefaleas Secundarias. Dentro del primer grupo se encuentran las migrañas, la cefalea tipo tensión, la cefalea en salvas y otras enfermedades autonómicas trigeminales, y otras cefaleas primarias. Las migrañas a su vez se subdividen, así:

##### *A. MIGRAÑA*

1. Migraña sin aura
2. Migraña con aura
3. Síndromes periódicos de la niñez que comúnmente son precursores de migraña
4. Migraña retinal
5. Complicaciones de la migraña
6. Migraña probable

Cada una de las anteriores manifestaciones de la migraña tiene varios subtipos, exceptuando la migraña sin aura, y para cada subtipo la IHS estableció la descripción del desorden y los criterios de diagnóstico del mismo.

#### **5.1.1.5 Fisiopatología y Fundamentos Bioquímicos**

Para comprender adecuadamente la fisiopatología de la migraña es necesario conocer previamente los mecanismos por los cuales se puede originar un dolor y específicamente el dolor de cabeza. Para ello, se debe tener presente que el parénquima cerebral, la mayor parte de las meninges, el epéndimo ventricular, el plexo coroideo y las venas piales no duelen, mientras que son muy sensibles a la estimulación mecánica el cuero cabelludo, la aponeurosis, la arteria meníngea media, los senos duros y el segmento proximal de las grandes arterias piales (8, 20). En consecuencia, según Rufo-Campos M. (8), el dolor de cabeza se puede derivar de alguno de

las siguientes eventos: "...a) una distensión, tracción o dilatación de las arterias intra y/o extracraneales, b) la tracción o desplazamiento de las grandes venas intracraneales o su envoltura dural, c) la compresión, tracción o inflamación de los nervios craneales o espinales, d) el espasmo, inflamación y traumatismo de los músculos craneales y cervicales, e) la irritación meníngea y el aumento de la presión intracraneal y f) la perturbación de las proyecciones serotoninérgicas intracraneales."

El sistema de conducción del dolor involucra varias estructuras y fenómenos que describiré brevemente. En primer lugar tenemos los nociceptores, que son terminales nerviosas libres de las fibras aferentes primarias que actúan como receptores especializados para la detección de los estímulos dolorosos, ubicados en la piel, cornea, pulpa dental, músculos, articulaciones, sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo, urogenital, cerebro y meninges. Los nociceptores se dividen en dos tipos, los receptores sensibles a los estímulos mecánicos y de temperatura, representados por las fibras C y las fibras A cuya diferencia radica en el umbral de calor al que responden y a la velocidad de conducción del estímulo; el otro tipo de nociceptores son los receptores insensibles a los estímulos mecánicos, que responden al frío y a diferentes sustancias químicas y solo son sensibles tras un proceso inflamatorio. El segundo componente del sistema de dolor lo constituyen las fibras aferentes primarias (A-delta y C), estas fibras se encuentran en los nervios periféricos y transmiten el impulso nociceptivo desde la periferia hasta la médula espinal o en los pares craneales dirigiéndolo hacia los ganglios nerviosos craneales. Los tractos nociceptivos ascendentes, como el espinotalámico y el espinohipotalámico, conducen el estímulo nociceptivo a los centros superiores del SNC, estos conforman el tercer componente de la vía del dolor. Luego tenemos los centros superiores que están involucrados en la discriminación del dolor, en las características afectivas del dolor, en su memoria y en el control motor de la reacción al estímulo doloroso. Finalmente, el último componente del sistema lo constituye el proceso denominado modulación endógena del dolor, en la que participan diversas estructuras cerebrales como la corteza somatosensorial, el núcleo paraventricular del hipotálamo, el hipotálamo lateral, el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal, áreas del puente y el rafé magnus, de donde se desprenden fibras que descienden por el cordón dorsolateral a la médula y constituyen tres subsistemas de modulación endógena del dolor, el opioide, el noradrenérgico y el serotoninérgico, cada uno de ellos mediado por diferentes neurotransmisores pero que mantienen una estrecha relación funcional (32).

El funcionamiento de la vía del dolor está regulado por la participación de una gran variedad de mediadores bioquímicos, algunos de ellos clasificados como excitadores y otros como inhibidores. Entre los primeros se cuentan los aminoácidos glutamato y aspartato, la sustancia P (SP), la sustancia K, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el péptido intestinal

vasoactivo (VIP) y la colecistoquinina; por su lado, entre los inhibidores tenemos a los opioides endógenos como la encefalina, la dinorfina y la endorfina, la somatostatina, la norepinefrina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la galanina (32).

#### **5.1.1.5.1 Teorías Fisiopatológicas de la Migraña**

Aún en la actualidad no hay suficiente claridad sobre los mecanismos fisiopatológicos de la migraña y a través del tiempo se han formulado varias teorías que intentan explicar el mecanismo, estas son: a) Teoría Vasculor, es la más antigua y sostenía que la vasoconstricción de los vasos intracraneales era la responsable de los síntomas asociados al aura y la vasodilatación subsiguiente de los mismos, produciría una activación de las fibras nociceptivas aledañas con alteración de la neurotransmisión que terminaría produciendo el dolor. b) Teoría Neurógena, se basa en el fenómeno denominado “depresión cortical propagada” que consiste en una depresión de la actividad cortical cerebral que se propaga a una velocidad de 3 mm por segundo y que trae como consecuencia una reducción del flujo sanguíneo cerebral por acción de cambios en las concentraciones de potasio, calcio, cloro y sodio en los espacios intra y extracelulares; la teoría explicaría únicamente la génesis de una migraña con aura ya que en la migraña sin aura no se han demostrado alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. c) Teoría Unificadora Neurovascular, bajo esta óptica, se presenta un desencadenante inicial de origen neuronal seguido del proceso doloroso migrañoso cuyo origen se localizaría en los vasos sanguíneos extracerebrales, particularmente los meníngeos (8). Según esta última teoría, por acción de estímulos exógenos como alimentos, condiciones medioambientales, olores, etc. y/o endógenos como la actividad cortical anormal reflejada en el fenómeno de depresión cortical propagada, hiperexcitabilidad del sistema parasimpático, secreción de hormonas involucradas en la respuesta al stress y en pacientes femeninas, cambios en el nivel de hormonas sexuales asociadas con el ciclo menstrual, se induce la activación de los centros neurales del tronco-encéfalo, como el locus ceruleus y los núcleos del rafe donde se origina la inervación adrenérgica y serotoninérgica respectivamente, activando subsecuentemente las terminaciones sensitivas vasculares trigeminales con la liberación de neuropéptidos vasoactivos, como la SP y el CGRP, dando lugar a la degranulación de mastocitos liberando histamina, liberación de serotonina por las plaquetas, que servirían como factores quimiotácticos para la atracción de leucocitos polimorfonucleares. La histamina y la serotonina son mediadores pro-inflamatorios que ocasionarían una vasodilatación y exudación de plasma a los tejidos en la que también debe estar implicado el óxido nítrico; el resultado final sería una inflamación vascular neurógena que produciría la distensión de las arterias intra y extracraneales

induciendo el dolor característico (8). Desde el núcleo del trigémino activado, se envían las señales dolorosas hacia el tálamo, la corteza cerebral y los núcleos adyacentes del tronco iniciándose todos los síntomas disautonómicos asociados (7, 8, 9).

En la actualidad, el abordaje del estudio fisiopatológico de la migraña se ha separado en cada una de las fases del episodio migrañoso con el fin de intentar obtener una explicación más consistente para cada una de ellas. La fase prodrómica, que afecta al menos a un 33% de la población migrañosa, consiste en la presencia desde el día previo al ataque, de síntomas neurológicos como cambios de humor, avidez por los dulces, retención hídrica, bostezos, sed, etc., cuyas características han sugerido un origen hipotalámico, especialmente a nivel del núcleo supraquiasmático que actuaría como marcapasos sobre los núcleos del rafé y del locus ceruleus (7). Los síntomas neurológicos que caracterizan al aura migrañosa generalmente afectan a la esfera visual con ocasional implicación sensitiva, motora o del lenguaje que se asocian a una aparente disminución del flujo sanguíneo cerebral que se inicia en el polo posterior del hemisferio afectado y que se va propagando hacia delante, constituyendo el fenómeno ya comentado de “depresión cortical propagada”. Sin embargo, no hay que olvidar que la mayoría de los pacientes no experimentan aura y que por lo tanto la depresión cortical propagada no puede considerarse el factor desencadenante de la crisis migrañosa, sino que sería un fenómeno que se pone en marcha solo en algunas ocasiones (7, 8).

En años recientes, la investigación sobre la fisiopatología de la migraña se ha volcado hacia interpretar el papel que juegan los mastocitos en este proceso. La inquietud ha surgido por la existencia de estudios epidemiológicos que sugieren una fuerte asociación entre migraña y enfermedades relacionadas con los mastocitos como las alergias y el asma; además, clínicamente se ha observado que varios de los síntomas característicos de los procesos alérgicos acompañan con frecuencia los episodios migrañosos y experimentalmente se han encontrado en pacientes migrañosos niveles plasmáticos elevados de histamina y triptasa, así como de otros mediadores de mastocitos como citoquinas, FNT-alfa y IL-1, todos marcadores de la activación de los mastocitos. Adicionalmente, se ha encontrado una alta incidencia de migraña en pacientes con cistitis intersticial y síndrome de colon irritable, condiciones que involucran la activación no alérgica de los mastocitos, es decir sin la mediación de la Ig E (5).

Los mastocitos son células inmunocompetentes, que participan en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos como los procesos alérgicos y otras respuestas inmunes. La activación de los mastocitos deriva en la secreción de mediadores como histamina, serotonina, citoquinas pro-inflamatorias como quininas, prostaglandinas, FNT-alfa, IL-6 y triptasa; además pueden generar mediadores derivados de lípidos como leucotrienos y prostanoïdes y sintetizar óxido nítrico. Existen

varios mecanismos que producen la degranulación de los mastocitos, uno de ellos es la alta afinidad del receptor de IgE por la IgE, lo cual culmina con una asombrosa secreción de mediadores para producir la típica reacción anafiláctica; otro mecanismo utiliza una vía de activación no alérgica implicada en muchas condiciones patológicas, mediadas por citoquinas, hormonas y neuropéptidos (como la SP, somatostatina, neurotensina, hormona paratiroides, péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria y el CGRP) pueden disparar la secreción de los mastocitos. Las moléculas vasodilatadoras secretadas por los mastocitos, histamina, óxido nítrico, VIP y factor de crecimiento endotelial, pueden ser las responsables de la fase de vasodilatación de la migraña asociada al dolor. Los mastocitos meníngeos son de especial interés en virtud de su proximidad a los vasos sanguíneos meníngeos y a las terminaciones nerviosas nociceptivas en muchos tejidos cutáneos y profundos, su habilidad para secretar mediadores pro-nociceptivos y su propensión a ser activados por los neuropéptidos secretados por los nociceptores -inflamación neurogénica-, y por varios fenómenos disparadores de migraña (6).

Finalmente, es importante resaltar que los niveles de neuropéptidos y sustancias vasoactivas, generadoras de los síntomas de la migraña, no solo se han detectado elevados durante las fases previas al dolor o durante las crisis de dolor, sino que en un estudio reciente se encontró un incremento muy significativo de los niveles plasmáticos de SP, CGRP y Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) en pacientes migrañosos, con aura y sin aura, durante los periodos libres de dolor comparados con controles sanos, resultados con los cuales los autores sugieren que “los elevados niveles de SP y CGRP durante los periodos interictales pueden estar relacionados a disrregulación vascular bajo control neurogénico, lo cual es uno de los más importantes factores en la fisiopatología de la migraña...” y “...pueden indicar un estado preparatorio para el siguiente ataque de migraña” (10, 11).

#### **5.1.1.6 Biomarcadores en Migraña**

Un biomarcador puede definirse como un signo físico o medición de laboratorio que se presenta en asociación con un proceso patológico y tiene una supuesta utilidad diagnóstica y/o pronóstica (2). Los biomarcadores se pueden clasificar como biomarcadores de exposición y biomarcadores de enfermedad; los primeros se refieren a los que están presentes antes del desarrollo de una enfermedad específica y su presencia determina un incremento o reducción en el riesgo de presentar dicha enfermedad, estos podrían ayudar a identificar personas con un riesgo elevado de desarrollar dicha enfermedad y/o sus complicaciones. Los segundos, los biomarcadores de

enfermedad, proporcionan un indicio sobre la presencia o progresión de una enfermedad determinada, estos pueden ser usados para la diferenciación de los estados y/o subtipos de la enfermedad, rastreo o predicción del curso de la enfermedad y/o para evaluar la respuesta al tratamiento suministrado. Así las cosas, en la migraña los biomarcadores podrían tener tres tipos de usos: a) Uso Diagnóstico: con el fin de precisar un diagnóstico temprano y establecer medidas preventivas oportunas, ello en razón a la gran variabilidad clínica entre los pacientes y aún entre los ataques de un mismo paciente. b) Aplicaciones en investigación clínica: ayudan a identificar poblaciones homogéneas para investigación y así mejorar la investigación sobre la patogénesis de la migraña, identificación de factores de riesgo, de factores relacionados con la respuesta al tratamiento y a limitar la presentación de efectos secundarios indeseados del tratamiento. c) Aplicaciones en tratamiento: actualmente el tratamiento de la migraña se enfoca sobre los síntomas y poco sobre los procesos fisiopatológicos subyacentes, la dosificación se basa sobre un juicio clínico hecho por el terapeuta y ello es comúnmente generalizado a toda la población; esto dificulta el abordaje individual y la aplicación de tratamientos con dosis expresamente calculadas para cada paciente; la terapia basada en biomarcadores podría ayudar a individualizar y monitorear el tratamiento, si un biomarcador se normaliza o desaparece, por ejemplo, podría indicar éxito terapéutico (2).

Por otro lado, existen varios tipos de biomarcadores, tenemos los Biomarcadores Genéticos, que corresponden a polimorfismos en la secuencia de DNA que pueden conducir a la expresión de diversas enfermedades, la mayoría de ellas genéticamente complejas, es decir con la participación de múltiples alteraciones genéticas. La migraña podría ser una de estas enfermedades, sin embargo, existen muy pocos marcadores genéticos identificados para la migraña y por ello, no han tenido un significativo impacto sobre su clasificación. En segundo lugar, tenemos los Biomarcadores Proteómicos y Matabolómicos, mientras que los primeros son mediciones de la totalidad de proteínas generadas a partir de un genoma, los segundos corresponden a mediciones de la totalidad de metabolitos presentes en los tejidos o fluidos humanos; más que los propios genes identificados para la migraña, son las proteínas codificadas por ellos y sus metabolitos, quienes tienden a adquirir importancia relevante en la génesis de la migraña, y serán los biomarcadores objeto de nuestro estudio. En tercer lugar, los Biomarcadores Físicos y Fisiológicos, son los hallazgos en el electrocardiograma y en el encefalograma, cambios estructurales en el cerebro o pruebas reproducibles de función cerebral, que podrían ser utilizados como biomarcadores para migraña, pero que en la mayoría de los casos reflejan una condición asociada a la enfermedad y no su causa. Considerando lo anterior, haremos una breve descripción de los marcadores metabolómicos que mayor fuerza tienen en la actualidad como co-protagonistas en la fisiopatología de la migraña (4).

#### **5.1.1.6.1 Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP)**

El CGRP es un neuropéptido hipotalámico de 37 aminoácidos que ha sido identificado en numerosos tejidos; la calcitonina (232 aminoácidos) y el CGRP son codificados por un gen común, el CALC-I. En el ser humano existen en dos formas, con funciones biológicas similares, el alfa-CGRP y el beta-CGRP. Este péptido ejerce sus efectos biológicos a través de los receptores ubicados en las células diana, los cuales están compuestos por un péptido semejante a la calcitonina (CL) y un dominio proteico transmembrana llamado "proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP)"; los receptores de CGRP se dividen en dos clases, CGRP-1 y CGRP-2, dependiendo de la base del RAMP asociado al receptor CL. Las terminaciones nerviosas que liberan CGRP y la ubicuidad de los receptores en todo el organismo, sugieren que esta proteína modula una gran cantidad de funciones fisiológicas en los diferentes sistemas del organismo. El CGRP es un potente vasodilatador y está comprometido en la transmisión del dolor, especialmente del dolor de cabeza (12, 13).

Hay suficiente evidencia de que el alfa-CGRP y su receptor, el CGRP-1 juegan un papel protagónico en la fisiopatología de algunos dolores primarios de cabeza; se ha encontrado que durante la migraña se activan neuronas sensoriales primarias localizadas en las terminaciones nerviosas meníngeas (nociceptores meníngeos), que secretan CGRP, cuyas las moléculas se unen y activan los receptores CGRP-1 causando vasodilatación, degranulación de mastocitos y extravasación plasmática. Los nociceptores meníngeos activados también liberan CGRP desde las terminaciones nerviosas ubicadas en el núcleo caudal del trigémino, con lo cual se activan neuronas de segundo orden llevando la información dolorosa y mediando en la percepción del dolor.

#### **5.1.1.6.2 Sustancia P (SP)**

La sustancia P es un neuropéptido de once aminoácidos, se sintetiza en el cuerpo neuronal y se transporta a lo largo del axón hasta los terminales; se ha demostrado la presencia de Sustancia P en el cerebro y en la mayor parte SNC, con concentraciones elevadas en el hipotálamo y en el asta dorsal de la médula espinal; además se ha encontrado en el SNP, en el iris, la piel, las glándulas salivales, intestino, etc. Se cree que la Sustancia P ejerce una función de neurotransmisor

excitador sensorial primario en la médula espinal y en los ganglios simpáticos. Las funciones identificadas de la sustancia P son la de estimular la contracción de los músculos lisos tanto vasculares como extravasculares, provocar salivación y otras acciones centrales. La sustancia P ha mostrado tener una importante acción despolarizadora, cuando experimentalmente se aplica a motoneuronas de la médula espinal, este hecho sugiere que la sustancia P endógena funciona como un neurotransmisor en las aferencias sensoriales primarias de la médula espinal. Así mismo, se ha encontrado que la sección de las fibras nerviosas preganglionares da lugar a la pérdida de Sustancia P contenida en ellas, lo cual indica que los ganglios simpáticos también utilizan la sustancia P como neurotransmisor en sinapsis sensoriales (14, 16).

Al lesionarse los tejidos, se descargan enzimas proteolíticas, que actúan a nivel local sobre las proteínas tisulares para liberar sustancias que excitan a nociceptores periféricos, los cuales descargan sustancias que incrementan la percepción del dolor, la sustancia P es el mejor estudiado de estos nociceptores, se descarga desde las terminales nerviosas de las fibras C en la piel durante la estimulación nerviosa periférica; se produce eritema al dilatar los vasos cutáneos y edema por descarga de histamina.

Los procesos mediados por la sustancia P son lentos y constantes y se desencadenan en presencia de concentraciones muy bajas de la sustancia, ello indica la presencia de un receptor de alta afinidad. La sustancia P está presente en las fibras C, aferentes primarias relacionadas con la neurotransmisión del dolor; experimentalmente, se ha demostrado que al inyectar antagonistas de la sustancia P en la médula espinal aparece una acción analgésica y se reduce el tiempo de acción frente a los estímulos dolorosos. Finalmente, existen evidencias de algún tipo de relación entre la sustancia P y los neurotransmisores opioides endógenos implicados en los procesos de analgesia del SNC, pues se ha encontrado que la morfina y las endorfinas inhiben la liberación de la sustancia P a nivel del núcleo trigeminal, el cual transmite la información dolorosa (14, 16).

#### **5.1.1.6.3 Serotonina (5-HT)**

La Serotonina es una amina aromática, pertenece a la familia de las indolaminas y está compuesta de un anillo indol hidroxilado en la posición 5 y una cadena lateral etilamínica; se distribuye ampliamente entre animales, plantas y el hombre. En los mamíferos se localiza en las plaquetas, mastocitos y células enterocromafines. No existe un receptor único para Serotonina, sino que se ha descrito toda una superfamilia de receptores con funciones específicas en las áreas pre y



postsinápticas; hay 7 tipos de receptores diferentes para la serotonina: 5HT-1, 5HT-2, 5HT-3, 5HT-4, 5HT-5, 5HT-6 y 5HT-7; el 5-HT1 tiene seis subtipos (a-f), el 5-HT2 presenta tres subtipos (a-c) y el 5-HT5 tiene dos variedades (a-b), de los demás solamente se conoce un receptor, los cuales no son sólo distinguibles por su farmacología y sistemas de segundo mensajero, sino también por su localización en el SNC. En la tabla se resumen las acciones específicas para los más conocidos.

<b>Receptor</b>	<b>Acción</b>	<b>Agonistas</b>	<b>Antagonistas</b>
5-HT1a	SNC: Inhibición neuronal, efectos sobre el comportamiento, sueño, alimentación, termorregulación, ansiedad.	Buspirona, LSD	Ergotamina, Pindolol, Yohimbina
5-HT1b	SNC: Inhibición presináptica, efectos sobre el comportamiento. Vasoconstricción pulmonar.	Ergotamina, Sumatriptan.	Risperidona, Yohimbina
5-HT1d	SNC: Ansiedad, vasoconstricción cerebral.	Sumatriptan	Ergotamina, Yohimbina
5-HT2a	SNC: excitación neuronal, alteraciones del comportamiento, ansiedad. Contracción de músculo liso, vasoconstricción/vasodilatación. Agregación plaquetaria.	Mescalina, Psilocina, DOI.	Trazodona, antipsicóticos, otros.
5-HT2b	Contracción estomacal	LSD	Yohimbina
5-HT2c	Ansiedad	LSD	Fluoxetina
5-HT3	Excitación neuronal, ansiedad, emesis.	2-metil-5-HT	Metoclopramida
5-HT6	Regula liberación de glutamato y acetil-colina	LSD	

El papel de la serotonina (5-HT) en el SNC está completamente ligado al de la noradrenalina (NA), ya que interviene en la regulación de la vigilancia, en el proceso activo del sueño, la atención, en los procesos motivacionales y en la regulación de los estados de ánimo. Por otra parte, no debemos olvidar que el control de entrada del dolor parece depender de la liberación de serotonina, que facilita la producción de endomorfina medulares. Hay una serie de situaciones en las que la serotonina en lugar de inhibir, excita, demostrándose esta acción con los efectos activadores autónomos y motores además de los efectos alucinógenos de los propios agonistas de la serotonina que, mediante una actuación sobre los receptores presinápticos, ofrecen una consecuencia de hiperactividad típica de las alucinaciones táctiles y visuales. La Serotonina tiene efecto modulador general e inhibidor de la conducta, influye sobre casi todas las funciones cerebrales, inhibiendo en forma directa o por estimulación del GABA. De este modo regula, el sueño, actividad sexual, apetito, ritmos circadianos, funciones neuroendocrinas, temperatura corporal, dolor, actividad motora y funciones cognitivas:

- Regulación del sueño: La Serotonina es el mediador responsable de las fases III y IV del sueño lento. El ritmo sueño-vigilia está regulado por el balance adrenérgico-serotoninérgico, y

la disminución de la latencia REM, característica de los estados depresivos es debida a un desbalance serotoninérgico-colinérgico.

- Regulación de la actividad sexual: La Serotonina presenta un efecto inhibitorio sobre la liberación hipotalámica de gonadotrofinas con la consecuente disminución de la respuesta sexual normal. La disminución farmacológica de la Serotonina directa o por competitividad aminérgica facilita la conducta sexual.
- Regulación de las funciones neuroendocrinas: La Serotonina es uno de los principales neurotransmisores del núcleo supraquiasmático hipotalámico del cual depende la sincronización de los ritmos circadianos endógenos de todo el organismo. Influye también en la regulación inhibitoria o estimuladora de los factores peptidérgicos de los ejes hipotálamo-hipófiso-periféricos.
- Regulación termo-nociceptiva: La Serotonina produce un efecto dual sobre la termia según sea el receptor estimulado. El 5HT1 produce hipotermia y el 5HT2 hipertermia. La Serotonina es un neuromodulador nociceptivo importante. Los agonistas producen analgesia en animales de laboratorio, siendo bien conocido el efecto antálgico de los antidepresivos tricíclicos.

Se han documentado diversas alteraciones serotoninérgicas cuanti y/o cualitativas en diversas patologías: 1) En estados depresivos: Su participación se apoya en los siguientes hallazgos: Disminución del triptófano plasmático en pacientes depresivos, disminución del ácido 5-hidroxi-indolacético en líquido cefalorraquídeo de parasuicidas y pacientes depresivos, aumento de la unión de los receptores 5HT2 en plaquetas de pacientes depresivos no medicados, aparición de síntomas de depresión por depleción experimental de triptófano dietario, entre otras. 2) En estados de ansiedad: Los estudios sobre la participación de la Serotonina en estados ansiosos surgen a partir del uso del agonista M-clorofenilpiperazina, molécula derivada de la Trazodona que actúa selectivamente sobre los receptores 5HT1c, 5HT2 y 5HT3; en su uso experimental se corroboran: Ansiogénesis, insomnio, disminución del tiempo total y de la eficiencia del sueño lento y de REM, hipertermia y náuseas, hipernoradrenergia, aumento de cortisol, hormona adrenocorticotrófica, prolactina y hormona del crecimiento plasmáticos. De esto se deduce que los cuadros clínicos cuyo sustrato es la ansiedad correlacionarían con alteraciones cuanti o cualitativas de los receptores postsinápticos 5HT1c, 5HT2 y 5HT3. 3) En estados psicóticos: La teoría serotoninérgica contempla una alteración cuantitativa a nivel del receptor y otra cualitativa con la producción de compuestos metilados derivados de la Serotonina (hipermetilación o hipodesmetilación). La teoría serotoninérgica de la esquizofrenia se basa en los tres siguientes hechos: a. Acción psicótica del

LSD y compuestos relacionados vinculada al receptor 5HT<sub>3</sub>, b. Acción antipsicótica de los neurolépticos atípicos (Clozapina y compuestos relacionados), por antagonismo 5HT<sub>2</sub>, c. Acción antipsicótica de los antagonistas 5HT<sub>3</sub> (Zacopride y granisetron). 4) En alteraciones del apetito: En los mecanismos fisiológicos de la alimentación se hallan involucrados los receptores 5HT<sub>1a</sub> (hiperfagia) y los receptores postsinápticos 5HT<sub>1c/2</sub> (anorexia); la Serotonina es la responsable de la modulación inhibitoria del consumo de hidratos de carbono. Por lo tanto, el Triptófano, la Fenfluramina y los inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina son útiles en el tratamiento de la bulimia y otros trastornos de la alimentación. 5) En la Migraña: La serotonina juega un papel importante en la patogénesis de la migraña y desde hace tiempo se sabe que los niveles plaquetarios de este neurotransmisor disminuyen durante un ataque de migraña. La reserpina, que produce una depleción de serotonina (y de otros catecolaminas) produce cefaleas migrañosas, mientras que la serotonina i.v. aborta los ataques de migraña. Se cree que la activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> produce náusea mientras que la del receptor 5-HT<sub>1b</sub> produce vasoconstricción. La activación de los receptores 5-HT<sub>1d</sub> reduce la liberación de 5-HT, norepinefrina, sustancia P y otros péptidos neuroinflamatorios. Los triptanos y los derivados del ergot que se utilizan para abortar ataques de migraña son activadores (agonistas) de este receptor. En la migraña se utiliza terapéuticamente el Sumatriptán, agonista 5HT<sub>1d</sub>, que muestra su efectividad en las crisis agudas, pero carece de efecto profiláctico.

#### **5.1.1.6.4 Endorfinas**

Los péptidos opiáceos endógenos, deben su nombre a que actúan produciendo efectos similares a los producidos por los analgésicos derivados del opio; su prototipo es la morfina, que se constituyó en el modelo comparativo para cualquier fármaco o droga con efecto analgésico, además de haber sido el vehículo para el descubrimiento de los receptores opiáceos endógenos y luego de las encefalinas. Las encefalinas son dos péptidos formados por cinco aminoácidos con la misma secuencia, excepto el último que en una molécula es leucina (Leu) y en otra la metionina (Met), razón por la cual se denominan Leu-encefalina y Met-encefalina respectivamente. Años después, se identificó la b-endorfina, a partir de la secuencia peptídica de un fragmento terminal carboxil (fragmento C, residuo 61-91) del péptido hipofisario b-lipotropina, que resultó ser un potente agonista del receptor opiáceo. Actualmente se sabe que la pro-opiomelanocortina, péptido que consta de 239 residuos de aminoácido, es una proteína precursora común que da origen a la b-lipotropina (residuos 1 a 91), a la ACTH (residuos 1 a 39) y a la a-endorfina (residuos 61 a 76), que también poseen actividad opiácea (15).

Las encefalinas están extendidas en el cuerpo estriado, el caudado y el globo pálido, además de una serie de vías cortas mientras que la b-endorfina se encuentra en la zona ventral del hipotálamo con proyecciones ascendentes al septum ventral, núcleo accumbens y núcleo paraventricular del tálamo. Hay una vía larga que se proyecta desde el caudado-putamen al pálido, que contiene encefalinas especialmente localizadas a nivel de éste último. Las láminas I y II de la médula espinal, contienen gran cantidad de encefalina, aunque muy poca b-endorfina. Por fuera del sistema nervioso, se encuentra mayor cantidad de b-endorfinas que de encefalinas (15).

Antes del descubrimiento de las encefalinas, se tenía evidencia de la existencia de tres tipos de receptores opiáceos, los cuales fueron denominados m por la morfina, k por la ketociclazocina y s por SKF 10047 (N-alilnormetazocina), en consecuencia a la respuesta farmacológica que se presentaba por la presencia de estos analgésicos narcóticos. Una vez se descubrieron las encefalinas, un grupo de investigación proporcionó evidencia que demostró la existencia de otro tipo de receptores, denominados receptores d (deferentes) (15).

La b-endorfina tiene varias funciones, como neurotransmisor o neuromodulador y hormona circulante; incrementa la liberación de prolactina, de hormona de crecimiento y de hormona melanoestimulante, reduce la liberación de hormona estimulante de la tiroides y de vasopresina a nivel de la glándula hipofisaria; la b-endorfina circulante provoca efectos analgésicos y una prolongada hipertensión, además incrementa la síntesis de corticosterona en las células suprarrenales. Administrada intracerebralmente provoca rigidez muscular profunda y catatonía, puede dar lugar a estimulación locomotora y del comportamiento, catalepsia, hiperactividad, convulsiones o sedación. Las encefalinas tienen los mismos efectos pero con menor potencia (15).

Por acción de las peptidasas, la encefalina es un analgésico débil, aunque la D-ala-met-encefalina es resistente a este ataque enzimático cuando se administra por vía endovenosa; la b-encefalina es 1.000 veces más potente que la met-encefalina pero su administración repetida provoca tolerancia y dependencia física. Se ha demostrado que estos péptidos actúan en los mecanismos del dolor; las encefalinas inhiben la actividad de las neuronas nociceptivas y se ha encontrado grandes cantidades de b-endorfina en el LCR de pacientes que experimentan analgesia inducida por la estimulación. Finalmente, se ha encontrado que la electroacupuntura de baja frecuencia incrementa en los pacientes con dolores recurrentes los niveles de b-endorfina en LCR, mientras que, la naloxona invierte los efectos en este tipo de acupuntura, pero no con la de alta frecuencia. En este último caso, parece participar el sistema serotoninérgico, ya que se evita mediante la administración de paraclorofenilalanina, que bloquea la síntesis de serotonina (15, 31).

### **5.1.1.7 Terapéutica Convencional**

Como para cualquier otra patología, el abordaje del paciente con migraña inicia con la elaboración de una adecuada historia clínica incluyendo un detallado examen físico general y neurológico. Generalmente los pacientes tienen grandes expectativas sobre su condición, derivadas de la información fácilmente disponible especialmente en Internet; el médico debe aprovechar esta situación con el fin de reforzar conceptos y/o aclarar las dudas que le exprese su paciente sobre el manejo de la enfermedad (17, 20).

El tratamiento de la migraña depende de la duración y severidad del dolor, de los síntomas asociados, del grado de discapacidad que genere y de la respuesta inicial a la terapia instaurada. En consideración a lo anterior, se han definido algunas metas de largo plazo que se deben tratar de alcanzar con el tratamiento de la migraña, estas son: a) reducir la frecuencia y severidad de los ataques, b) reducir la incapacidad generada, c) mejorar la calidad de vida del paciente, d) prevenir las crisis, e) evitar el uso escalado de medicación antimigrañosa, f) educar y disponer al paciente para el manejo de su enfermedad; adicionalmente, el tratamiento debe evitar o minimizar efectos adversos de la terapia, ser costo-efectivo, restaurar la funcionalidad del afectado en el menor tiempo posible y tratar las crisis rápida y consistentemente evitando la recurrencia (17).

#### **5.1.1.7.1 Terapia Farmacológica Abortiva Inespecífica**

Dentro de este esquema, los medicamentos más frecuentemente utilizados se agrupan en tres categorías: a) Anti-inflamatorios no esteoideos como la aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco; estos pueden ser utilizados para migrañas de moderada intensidad que no se asocian a síntomas como náuseas y vómito, cuando son administrados tempranamente mejoran su eficacia y su uso debe ser monitoreado pues una sobredosis de los mismos, puede conducir a una cefalea de rebote. b) Los analgésicos opioides como la meperidina o similares, son ocasionalmente requeridos para abortar migrañas severas; su uso diario debe ser evitado por el riesgo a generar dependencia, cefaleas de rebote y eventual pérdida de su eficacia. c) Terapia complementaria, utilizada para el manejo de los síntomas asociados al dolor y se cree que proveen una sinergia analgésica; la metoclopramida ocasionalmente se recomienda para el manejo del dolor migrañoso, pero su uso principal es el control de las náuseas asociadas y mejora el tránsito intestinal; sedantes como los barbitúricos se utilizan para inducir el sueño (17).

### 5.1.1.7.2 Terapia Farmacológica Abortiva Específica

- **Ergotamina y su derivados**

La ergotamina es un agonista no selectivo del receptor de la Serotonina (5-HT), se utilizó ampliamente como medicamento abortivo de las crisis de migraña pero su uso se ha limitado por la capacidad de producir cefaleas por sobredosis, el incremento de la frecuencia de cefaleas y riesgo de intoxicación. La ergotamina actúa, en parte, sobre los receptores de la 5-HT, dopamina y noradrenalina; tiene una pronunciada acción vasoconstrictora en los lechos vasculares craneal y periférico y su acción se ejerce actuando como agonista de los receptores 5-HT1 y 5-HT2. Existen combinaciones de ergotamina y cafeína que han mostrado buena eficacia dependiente del momento de ingesta del medicamento (más temprano, mayor eficacia), pero que también han mostrado reacciones secundarias severas que han desmotivado su uso. Un tercer medicamento de este grupo es la dihidroergotamina, considerado más apropiado para el tratamiento de las migrañas severas, disponible en preparación parenteral y en spray nasal. Estos medicamentos tienen propiedades oxicíticas por lo cual se contraindica su uso en embarazadas, además por producir vasoconstricción periférica no se recomienda usarlos crónicamente (17, 20).

- **Triptanos**

Los triptanos son un grupo de medicamentos que actúan como agonistas específicos del receptor de 5-HT1 y que han mostrado efectividad, razón por la cual son ampliamente utilizados. Estos se reservan para pacientes con migraña severa o moderada que no hayan respondido a los AINES, son usualmente bien tolerados pero tienen algunas contraindicaciones que incluyen enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión no controlada u otra enfermedad cardíaca importante. Los miembros de esta familia farmacológica son muy similares en muchos aspectos pero varían específicamente en el tiempo para alcanzar el pico de concentración sanguínea y el tiempo de vida media. El sumatriptan en inyección subcutánea alcanza el pico de concentración sanguínea más rápido que cualquier otro (15 minutos aproximadamente) y ha mostrado efectividad en un 70 a 82% de los pacientes, también está disponible en solución para uso intranasal, lo cual es adecuado cuando el paciente presenta síntomas como náuseas y vómitos asociados; el rizatriptan, disponible

en forma oral, alcanza su pico en 60 a 90 minutos, los demás triptanos lo hacen en dos a tres horas. El naratriptan, zolmitriptan, frovatriptan y almotriptan son algunos de los demás integrantes de este grupo, que han reportado mayor efectividad y menos efectos adversos (17, 20).

En razón a la disponibilidad y mayor frecuencia de uso tomaremos el sumatriptan como modelo del grupo para su análisis. La Serotonina (5-HT) presuntamente juega un papel muy importante en la patogénesis de la migraña, pues se han encontrado niveles elevados de serotonina y de sus metabolitos durante los ataques de migraña, además, algunos agentes serotoninérgicos pueden inducir síntomas similares a los de la migraña mientras que agentes que modulan los receptores de 5-HT son efectivos para calmar las crisis y en profilaxis. Los fármacos como el Sumatriptan tienen la capacidad de inhibir la vasodilatación en virtud de su acción agonista sobre los receptores 5-HT<sub>1B</sub> localizados postsinápticamente en la pared de las arterias meníngeas y revertir la inflamación estéril por su acción sobre los receptores 5-HT<sub>1D</sub>, localizados en los terminales presinápticos del nervio trigémino, en virtud a que la activación de estos receptores promueven un bloqueo de la secreción de neuropéptidos nociceptivos como el CGRP, disminuyendo su concentración plasmática, evidente solamente en aquellos pacientes en los que se reporta una mejoría clínica (17, 20, 27).

#### **5.1.1.7.3 Terapia Farmacológica Profiláctica**

Con el propósito de disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas, se han utilizado diversos tipos de medicamentos como los antagonistas 5-HT<sub>2</sub>, los beta-bloqueadores que actúan como moduladores de los neurotransmisores, los antagonistas de los canales de calcio especialmente en casos de migraña hemipléjica familiar, los agentes que actúan sobre el GABA y algunos antiepilépticos que actúan como estabilizadores neuronales. Su utilización se justifica cuando el paciente sufre dos o más crisis mensuales que no responden rápidamente a la medicación abortiva.

- **Antagonistas 5-HT<sub>2</sub>**

La metisergida es el medicamento utilizado cuya función es el bloqueo de la acción de la serotonina sobre el receptor 5-HT<sub>2</sub> a dosis de 2 a 6 mg/día (20).

- **Betabloqueadores - Antagonistas Beta Adrenérgicos**

Han sido utilizados con este propósito desde 1972 y actualmente son los más usados en pacientes que no sufren de asma, no se deben suministrar a pacientes que presentan aura prolongada o con síntomas focales neurológicos severos ya que se han descrito accidentes cerebro-vasculares. Su acción puede tener dos mecanismos, por su efecto beta bloqueante o por su efecto agonista sobre la 5-HT. Existen dos grupos: a) Beta-bloqueadores no selectivos como el propanolol, nadolol y timolol, y b) bloqueantes selectivos beta 1, como atenolol y metoprolol. El propanolol es el más ampliamente utilizado mostrando una buena eficacia y tolerabilidad (17, 18, 19, 20), en dosis que varían entre 60 a 160 mg diarios, se han descrito algunos efectos adversos como incremento de peso, fatiga, rinitis, somnolencia, dolor abdominal, depresión e hipotensión.

- **Topiramato**

Es un derivado de la D-Fructosa y reporta varios mecanismos de acción en el SNC: bloquea los canales de sodio, aumenta la actividad de los receptores GABA, tiene un efecto inhibitorio de los receptores del glutamato e inhibe los canales de calcio iónicos de alto voltaje, que en su conjunto tienen un efecto modificador del balance entre excitación y depresión del SNC por lo que se considera un estabilizador neuronal. Se absorbe con rapidez, alcanza concentraciones plasmáticas en 2 a 3 horas y tiene una biodisponibilidad del 80% administrándolo por vía oral. Se reportan algunos efectos colaterales como cambios en la percepción del sabor de algunas bebidas, parestesias de miembros y sensación de lentitud mental (20).

## **5.1.2 Medicina Tradicional China y Acupuntura (33, 34)**

### **5.1.2.1 Definición**

La Medicina Tradicional China es un conjunto de conocimientos y prácticas médicas tradicionales que se originaron hace unos cinco mil años en China. Esta medicina tiene como fundamento



principal el concepto de "chi" o energía vital, que recorre el cuerpo de la persona regulando el funcionamiento del organismo en las esferas espiritual, emocional, mental y físico. Según la medicina china tradicional, la enfermedad ocurre cuando se altera el flujo del chi tanto dentro del organismo como entre este y su entorno.

La Medicina Tradicional China tiene varias estrategias terapéuticas, algunas de ellas aplicables en forma externa y otras para utilización interna, estas son:

- **Medicina tradicional externa:** Constituidas por acupuntura, masaje, ventosaterapia, moxibustión y ejercicios físicos integrados en prácticas de meditación relacionadas con la respiración y la circulación de la energía.
- **Medicina tradicional interna:** La fitoterapia y la terapia alimentaria china, son las estrategias utilizadas.

La acupuntura por su parte, es una técnica terapéutica que consiste en la inserción de unas agujas, especialmente diseñadas, en algunos puntos específicos e identificados desde hace miles de años como sitios de interacción entre la energía del interior del organismo con el exterior, con el fin de modular y/o equilibrar el flujo de la energía dentro y a través de dicho organismo, cuya consecuencia final es la recuperación del funcionamiento fisiológico de los diferentes órganos de la economía humana.

#### **5.1.2.2 Fundamentos Filosóficos**

Existen varias teorías que procuran explicar la dinámica del universo y del ser humano como parte integral del primero; estas teorías son la expresión del pensamiento filosófico chino que al interpretar los fenómenos de la naturaleza, encontró una vía para descifrar la forma como el cuerpo humano funciona en permanente interacción con su entorno y que sirvió de fundamento a la práctica médica china, es decir la forma en que el pensamiento chino "ve" la naturaleza es aplicable en toda su extensión a la medicina, que ha desarrollado su doctrina, su semiología, sus métodos diagnósticos y su terapéutica basada en los fundamentos filosóficos que rigen la visión oriental del universo. Describiré concisamente los preceptos de estas teorías.

### 5.1.2.2.1 Teoría del Yin - Yang

La Medicina Tradicional China y por extensión la acupuntura, se fundamentan en la filosofía Taoista, la cual pregona la existencia de una energía fundamental o vital que le da forma a todo lo existente en el universo, el Tao. En razón a que se trata de una energía dinámica, el tao tiene dos tipos de manifestación, el Yin y el Yang, las cuales se mueven y se transforman constantemente una en la otra. La observación detenida de los fenómenos de la naturaleza nos pueden ilustrar este concepto, por ejemplo el sol que sale en la mañana, aumenta su energía hasta un punto o momento que llega a su clímax, a partir del cual comienza a disminuir hasta desaparecer en la noche para repetir el ciclo al día siguiente; otro ejemplo es el ciclo vital del ser humano, empieza con el nacimiento, va creciendo y avanzando (yang) para posteriormente, luego de alcanzar un punto de máximo desarrollo, comienza la etapa de declive (yin) hasta alcanzar la muerte. Así, el Yin y el Yang son expresiones de la misma energía que a la vez son condiciones opuestas pero complementarias, es decir no puede existir la una sin la otra. El Yin representa la tendencia al reposo, al descanso, la oscuridad, mientras que el Yang implica actividad, movimiento, luz. Todos los fenómenos u objetos existentes en la naturaleza son susceptibles de ser clasificados como yin o yang, pero siempre en relación con otro fenómeno u objeto con el cual se está comparando, nada es absoluto. Por ejemplo, el verano y la primavera, tienen características Yang en tanto el invierno y el otoño corresponden a Yin, sin embargo, el verano es más Yang que la primavera, así como el invierno es más Yin que el otoño. Otro ejemplo, para poder definir que es "lo alto" es necesario tomar como referencia "lo bajo", así como "lo duro" no puede ser entendido sin saber que es "lo blando", o "lo izquierdo" sin "lo derecho".

Una aplicación simple de esta teoría en medicina lo ilustra la clasificación de las partes del cuerpo humano, así, las partes más altas como la cabeza, el tórax y los brazos corresponden a Yang mientras el abdomen y las piernas, corresponden a Yin, sin embargo la cabeza con respecto a los brazos es más Yang, lo mismo el abdomen con respecto a las piernas. En relación con la Anatomía el Nei Jing Ling Shu dice: "Existen Yin y Yang tanto en el interior del cuerpo como en el exterior de este; en el interior las cinco vísceras (Fu) pertenecen a Yang y los seis órganos (Zang) pertenecen a Yin; en el exterior, los tendones y los huesos son Yin y la piel Yang." Cada órgano del cuerpo posee un componente Yin y uno Yang que cuando están en el equilibrio adecuado para ese órgano, determina su estado de adecuado funcionamiento, la ruptura de este equilibrio da origen a la enfermedad. Con relación a la Patología, el Nei Jing Su Wen expresa: "Si Yin vence, se enferma Yang y si Yang vence, Yin se enferma; si Yang triunfa, aparece el calor y si Yin triunfa surge el frío".

#### 5.1.2.2.2 Teoría de los Cinco Elementos o Movimientos

La teoría de los Cinco elementos pretende describir la relación de todo cuanto existe en una dinámica o movimiento de las cosas y de la energía; los cinco elementos representan cinco fases, formas o movimientos distintos del Qi, de manera que la manifestación de todos los fenómenos naturales depende de una u otra manera de la forma de expresión del Qi. Los chinos de la antigüedad, con el fin de facilitar el entendimiento de la teoría, recurrieron a cinco elementos simbólicos de la naturaleza, el fuego, la tierra, el metal, el agua y la madera, cada uno de los cuales representa un movimiento, una transformación distinta de Qi. Las características propias de cada elemento se extrapolan a todo lo existente, de manera que cualquier cosa en la naturaleza puede ser clasificada dentro de una o varias de estas categorías. En este contexto, se puede afirmar que cualquier forma que tome la energía se mueve, crece y se expande como la madera, o calienta y promueve la actividad como lo hace el fuego, o adopta las características de la tierra que conserva, transporta y transforma para nutrir, o como el metal que puede moldearse y luego endurecerse, o finalmente como el agua que desciende y humidifica. Veamos algunos ejemplos sobre cómo se aplica esta teoría, intentando identificar en cada una de las categorías que enunciaremos las características propias de cada uno de los elementos o movimientos; la madera se manifiesta en la primavera que reverdece, el verde, el nacimiento, el viento, el hígado, la cólera; el verano, la actividad, el ascenso, lo rojo, el calor, el crecimiento, el corazón, la alegría, son expresiones del fuego; mientras que el centro, lo amarillo, lo dulce, la humedad, la transformación el estómago y la preocupación serían características de la tierra; el otoño, el blanco, la sequedad, el pulmón y la tristeza serían ejemplos de pulmón; finalmente, el agua tiene representación en el invierno, el negro, el frío, el riñón y el miedo.

En la naturaleza debe existir un mutuo equilibrio entre los cinco elementos, pues si este se rompe, sobreviene la preponderancia de uno o más de ellos sobre los demás generando la ruptura del orden universal; tomemos el fuego por ejemplo, este nos sirve para dar calor, para cocinar, para transformar la materia pero su exceso puede convertirse en un gran destructor; de la misma manera el agua es fuente de frescura, transporte y almacenamiento, pero un desequilibrio en su balanza puede acarrear inundaciones o sequía extrema. Para lograr el equilibrio necesario, los cinco elementos están regidos por dos leyes o ciclos que describiré rápidamente. El “ciclo de generación”, en el que cada elemento genera a otro y es generado por otro, de esta manera, la madera genera al fuego, el fuego genera la tierra (ceniza), la tierra da vida al metal, este último a su vez de origen al agua y el agua cerrando el ciclo genera la madera. El “ciclo de control”,

determina que cada elemento controla a otro y es controlado por uno diferente, así como la madera controla la tierra (la sostiene), la tierra controla en agua (la contiene), el agua controla el fuego (lo apaga), el fuego controla el metal (lo funde) y el metal controla la madera (la corta). Una ruptura de estas leyes o ciclos da origen a otros dos ciclos que determinan la relación patológica de los cinco elementos, estos ciclos son: el “ciclo de explotación”, en el cual un elemento explota o sobre domina a otro, generando en este último una disminución de su expresión desequilibrando el orden natural. Por otro lado, un elemento puede oponerse al que lo controla invirtiendo el flujo natural del movimiento y produciendo el desequilibrio de la energía, este fenómeno toma el nombre de “ciclo de oposición”.

Los cinco elementos tienen una amplia aplicación en la medicina china, sus preceptos son utilizados para explicar la fisiología y la patología, para hacer el diagnóstico y para establecer herramientas terapéuticas. Cada uno de los órganos y tejidos del organismo se encuentra clasificado dentro de una de estas categorías y aplicando las leyes propias de la teoría se establecen relaciones fisiológicas cuando hay equilibrio y por consiguiente salud, o patológicas cuando se expresa alguno de los ciclos erráticos, generando la enfermedad.

### **5.1.2.2.3 Teoría de los Canales y Colaterales**

Esta teoría supone la existencia de una amplia y ubicua red de canales o caminos invisibles por donde circula la energía Qi dentro del organismo de la misma manera a como circula la sangre dentro de los vasos sanguíneos y que interconecta todos los órganos “Zang” con las vísceras “Fu” y con todos los demás tejidos del organismo, estableciendo una estrecha relación funcional entre las estructuras conectadas. A través de estos canales la energía Qi se desplaza conforme a las leyes establecidas por la naturaleza cumpliendo de esta manera las funciones de nutrición y fuerza establecidos por el orden universal. Los canales no solo comunican las estructuras y sustancias al interior del organismo, sino que conectan el interior con el exterior y esta es la base para la aplicación de la acupuntura, pues con ella se pretende generar ciertos estímulos desde el exterior para modificar el comportamiento energético del organismo en su interior y de esta manera restablecer el equilibrio interrumpido. Estos estímulos son aplicados en determinados puntos de la economía humana, identificados a través de los siglos por la observación detenida de los médicos chinos y que se hallan ubicados en forma ordenada y precisa dentro de la red de canales que componen las vías para el flujo de la energía; cada punto tiene una o varias funciones energéticas

claramente definidas que son utilizadas de acuerdo al efecto que se busca dentro del organismo intervenido.

El sistema de canales o meridianos está compuesto por 12 canales principales, los cuales tienen una correspondencia con cada uno de los cinco órganos Yin (hígado, corazón, bazo, pulmón y riñón) más el pericardio y con las seis vísceras Yang (vesícula biliar, intestino delgado, estómago, intestino grueso y vejiga), cada uno de estos canales tiene sus propios puntos de acupuntura debidamente identificados. Existen otros ocho canales extraordinarios, de los cuales solamente dos son considerados como meridianos principales en razón a que poseen puntos propios; los otros seis canales extraordinarios, aunque no poseen puntos propios, interconectan a los demás canales principales y a través de los puntos de estos pueden ser intervenidos. Además, se han identificado muchos otros canales más pequeños que sirven de conexión interna entre los canales principales, los extraordinarios y los diferentes órganos y tejidos del organismo, constituyendo una vasta red desplegada a todo nivel, permitiendo de esta manera una estrecha comunicación entre todos los componentes del organismo.

Acudiendo a esta teoría, se deduce que un desequilibrio energético en un canal específico genera problemas a lo largo del recorrido del canal y/o en el órgano o víscera correspondiente, o una desarmonía en un órgano determinado puede expresarse a la distancia en un tejido diferente por acción de la comunicación establecida entre las estructuras a través del canal comprometido.

### **5.1.2.3 Síndromes en MTCh que cursan con cefalea**

La Medicina Tradicional China ha estructurado no solamente su doctrina a través de los postulados filosóficos, algunos de los cuales fueron explicados anteriormente, sino que ha establecido unos procedimientos diagnósticos fundamentados en una semiología propia que es interpretada a la luz de dichos postulados, como consecuencia de ello se han identificado una multiplicidad de síndromes energéticos que se manifiestan con unos signos y síntomas claramente identificados, los cuales permiten hacer un diagnóstico diferencial claro y preciso y posteriormente proponer un tratamiento que reencause el flujo de la energía hacia el logro del equilibrio perdido. Algunos de estos síndromes cursan con dolor de cabeza, sin embargo las características del dolor que se presenta varían de un síndrome a otro y no en todos se cumple con los criterios diagnósticos definidos en la medicina occidental para el diagnóstico de migraña. En aras de la ilustración, haré un breve recuento de los síndromes chinos que pueden cursar (no siempre) con cefalea, describiendo las características de su presentación y al finalizar, definiremos cuales de los

síndromes presentan el síntoma cefalea que encaje dentro del diagnóstico occidental de migraña. Estos son:

#### **5.1.2.3.1 Invasión del Pulmón por Viento – Frío**

Síndrome cuya causa generalmente es la exposición al viento y al frío, se caracteriza por tos, fiebre, dolor de cabeza repentino pero leve que se irradia a cuello y espalda, picor de garganta, nariz tapada o con mucosidad clara y acuosa, aversión al frío y dolor generalizado.

#### **5.1.2.3.2 Invasión del Pulmón por Viento – Calor**

Originado por la exposición al viento y calor climáticos y/o de fuentes artificiales de calor (aire acondicionado, exposición laboral). Sus síntomas son tos, fiebre alta, aversión al frío, garganta dolorosa, nariz con mucosidad amarilla, cefalea repentina y en ocasiones lacerante, rostro rojo, sed, transpiración escasa.

#### **5.1.2.3.3 Estancamiento de Qi de Hígado**

Su origen es casi exclusivamente debido a trastornos emocionales tales como la frustración, la cólera reprimida y/o el resentimiento; la cefalea aunque no es muy frecuente, cuando se presenta es unilateral, se asocia a sensación de distensión de los hipocondrios y del pecho, humor inestable, melancolía, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hiporexia, regurgitaciones ácidas, eructos, sensación de nudo en la garganta y reglas irregulares y dolorosas con distensión de los senos.

#### **5.1.2.3.4 Fuego de Hígado que Ascende**

Un estado de cólera, resentimiento o frustración prolongado es su causa más común. Se caracteriza por irritabilidad, acúfenos, sordera, cefalea unilateral, vértigo, cara y ojos rojos, gusto amargo en la boca, sed, estreñimiento y heces secas, orina amarilla y oscura, epistaxis, hematemesis.

#### **5.1.2.3.5 Ascenso de Yang de Hígado**

Se manifiesta con cefaleas que pueden ser únicamente temporales y unilaterales o a nivel de los ojos, asociada a vértigo, acúfenos, sordera, boca y garganta seca, insomnio, irritabilidad. Al igual que los síndromes de hígado precedentes, se origina generalmente como consecuencia de problemas emocionales especialmente la cólera, frustración y resentimiento prolongados.

#### **5.1.2.3.6 Insuficiencia de Qi de Bazo**

El dolor de cabeza que se presenta en este síndrome es leve y no muy común, los síntomas predominantes en este cuadro son falta de apetito, distensión abdominal luego de comer, cansancio, rostro blanco reluciente, debilidad de las extremidades y deposiciones blandas; puede acompañarse de náuseas y sensación de pesadez en el epigastrio. Se origina por malos hábitos dietéticos como consumo exagerado de alimentos fríos y crudos, comer a horas irregulares y en poca cantidad; también se puede originar por esfuerzos mentales que implican un gran trabajo intelectual y como complicación de enfermedades crónicas agotadoras.

#### **5.1.2.3.7 Insuficiencia de Sangre**

Se puede presentar un ligero dolor de cabeza que “va y viene”, rostro pálido, palpitaciones, visión borrosa e insomnio, también entumecimientos y hormigueo en las extremidades, mala memoria. Tiene varias etiologías entre las cuales destacamos una dieta sin suficientes nutrientes, hemorragias graves, o una insuficiencia de qi o esencia de riñón.

#### **5.1.2.3.8 Insuficiencia de Yin de Riñón**

Se presenta con cefalea acompañado de sensación de vacío en la cabeza, vértigo, acúfenos, dolor en la parte baja de la espalda y rodillas, transpiración nocturna, mala memoria, boca seca por la noche, calor al las plantas de los pies y palmas de las manos, sed, emisiones nocturnas, estreñimiento, orina poco abundante y oscura. Ocurre como consecuencia de enfermedades largas, exceso de trabajo o de actividad sexual, pérdida de sangre prolongada.

#### **5.1.2.3.9 Insuficiencia de Yang de Riñón**

Se presenta con cefalea de similares características al anterior, asociado de dolor lumbar, rodillas y espalda frías, aversión al frío, tez blanca y brillante, debilidad de rodillas y piernas, impotencia,

eyaculación precoz, fatiga general, orina clara y abundante, apatía y edemas, entre otros. Sus causas son similares a las de la insuficiencia de yin de riñón.

Teniendo en cuenta las características del dolor de cabeza presentado en cada síndrome, los síntomas asociados y sus posibles causas, concluyo que los síndromes que comprometen al hígado, tales como el estancamiento de qi de hígado, el fuego de hígado que asciende y el ascenso de yang de hígado, podrían presentarse con dolores de cabeza que tendrían una gran similitud al diagnóstico de migraña; sin embargo, no hay que olvidar que la individualidad de los seres humanos puede manifestarse con síntomas similares dentro de un diagnóstico sindromático chino diferente a los mencionados arriba.

## **5.2 Marco de Antecedentes o Estado del Arte**

### **5.2.1 Estudios de efectividad**

En la literatura médica existen infinidad de artículos que han tratado de establecer el grado de efectividad de la acupuntura en el tratamiento de las crisis de migraña, así como en la profilaxis de la misma. Inicialmente, estos estudios adolecían del rigor científico necesario que permitieran sacar conclusiones aplicables a la práctica médica. Griggs C y Jensen J. (21), publicaron en 2006 una revisión crítica de la literatura en idioma inglés indexada en Medline, British Medical Journal, Blackwell Synergy, Science Direct, The Lancet and Cochrane Library, de los 20 años previos al estudio y encontraron que la mayoría de los estudios sobre acupuntura para migraña tuvieron baja calidad con resultados conflictivos y pocos estudios cumplían los criterios del estándar para el reporte de intervenciones en estudios de acupuntura controlados. Sin embargo, en la revisión hecha para la elaboración del presente protocolo encontré una gran cantidad de artículos que evalúan la efectividad de la acupuntura para el tratamiento y la profilaxis de la migraña, dentro de los cuales se encuentra evidencia válida para afirmar que es efectiva. La selección comienza con un estudio piloto realizado en 1983 por Lenhard L. y Waite PM. (22), quienes en una población muy pequeña, 16 sujetos, que sufrían de migraña moderada o severa de más de cinco años de evolución, encontraron que la acupuntura causó una significativa reducción en el número, intensidad y duración de los episodios dolorosos en 7 de los 16 pacientes; aunque la población utilizada en este estudio fue muy reducida, los resultados animaron la realización de investigaciones complementarias. En el año 2003, Vickers AJ et al, publicaron un estudio (23) realizado en dos hospitales alemanes, (uno especializado en MTCh y el otro en tratamiento de la



cefalea), que buscaba investigar si la acupuntura era superior al placebo y equivalente al Sumatriptan para el tratamiento temprano del ataque agudo de migraña; en este estudio se incluyeron 179 pacientes migrañosos, de los cuales 60 se aleatorizaron al grupo intervenido con acupuntura, 58 recibieron Sumatriptan y 61 recibieron placebo; los resultados obtenidos fueron concluyentes en que tanto la acupuntura como el Sumatriptan fueron más efectivos que el placebo como tratamiento temprano de la migraña, pues el 35% de los paciente del grupo de acupuntura y 36% de los del grupo de Sumatriptan detuvieron el ataque migrañoso, frente a solo un 18% de los del grupo placebo. Posteriormente, en 2004 un grupo de investigación Londinense liderado por Andrew J Vickers, publicó un estudio (24), realizado entre noviembre de 1999 y enero de 2001 con 401 pacientes aleatorizados que sufrían de migraña, de los cuales 205 fueron asignados a un grupo que recibiría acupuntura como intervención y 196 no recibirían acupuntura sino el cuidado general suministrado por su médico; terminaron el estudio 161 del grupo de acupuntura y 140 del grupo control. Los pacientes fueron escogidos con estrictos criterios de selección y la intervención acupuntural fue realizada por expertos con la suficiente experiencia clínica debidamente certificada; se les realizó un seguimiento trimestral para determinar la frecuencia y severidad de la cefalea, el uso de medicación, determinación de días de enfermedad e incapacidad laboral, entre otros aspectos. Los resultados mostraron que la acupuntura asociada al cuidado de base, presenta beneficios clínicamente relevantes y persistentes para el tratamiento de la cefalea crónica, pues se registró una reducción en la severidad del dolor en un 34% frente al 16% encontrado en el grupo control; así mismo se evidenció que el grupo de acupuntura utilizó 15% menos de medicación, realizó 25% menos visitas al médico durante el tratamiento y tomó 15% menos de días de incapacidad que el grupo de control. Otros estudios (18, 19, 25, 26) han centrado su objetivo en evaluar la efectividad de la acupuntura en la profilaxis de los ataques de migraña, comparándola con diversos medicamentos como flunarizina, metoprolol, propanolol, encontrando que aquella es tan efectiva como cualquiera de estos medicamentos para la reducción del número de crisis de migraña y de utilización de medicamentos abortivos y muy superior al placebo, con un valor agregado de suma importancia, que los efectos adversos son despreciables frente a los producidos por los medicamentos de control.

### **5.2.2 Estudios sobre mecanismos de acción**

Gabriel Stux y Bruce Pomeranz, en su libro “Fundamentos de Acupuntura” (31), ilustran con claridad una hipótesis sobre los mecanismos de acción mediante los cuales la acupuntura ejerce su efecto analgésico; ellos sostienen que la Analgesia por Acupuntura (AA) se inicia mediante la

estimulación de los nervios musculares mielinizados de pequeño diámetro (Tipos II y III), que envían impulsos y activan tres centros: la médula espinal, el cerebro medio y la hipófisis, los cuales liberan neurotransmisores, como endorfinas y monoaminas, que bloquean las señales de dolor; a continuación en forma simplificada explicaremos esta teoría. Cuando se presenta una lesión periférica que cause dolor, se activan los receptores sensoriales en las fibras de los nervios aferentes (neurona 1), los cuales establecen sinapsis con la neurona del tracto espinotalámico de la médula espinal (neurona 2), ésta a su vez proyecta su axón hacia el tálamo donde establece sinapsis con la neurona 3, que envía impulsos a la corteza para activar una cuarta neurona. Ahora, una aguja de acupuntura localizada en el interior de un músculo, activa un receptor sensorial que envía impulsos a la médula espinal a través de las fibras nerviosas aferentes tipos II y III, esta quinta neurona hace sinapsis en la médula espinal con la neurona 6 del tracto anterolateral, la cual se conecta a su vez con una séptima neurona en la médula espinal, con una octava en el cerebro medio y otra más en el complejo hipotálamo-hipofisiario. La neurona 7, activada por la neurona 6 del tracto anterolateral, libera encefalinas y dinorfinas, que en la médula espinal producen inhibición presináptica de la neurona 1, impidiendo la transmisión del mensaje de dolor de la neurona 1 a la neurona 2; esta inhibición presináptica probablemente actúa reduciendo el aporte momentáneo de calcio de las terminaciones de la neurona 1, generando una disminución de la liberación de los neurotransmisores del dolor. La neurona 6, además se proyecta al cerebro medio, donde excita las neuronas de la sustancia gris periacueductal que liberan encefalinas que activan el núcleo del rafé haciendo que éste envíe impulsos hacia el tracto dorsolateral para liberar monoaminas (serotonina y noradrenalina) sobre las neuronas 2 y 7 de la médula espinal; la neurona 2 se inhibe mediante un mecanismo de inhibición postsináptica, mientras que la neurona 1 lo hace por la vía presináptica de la neurona 7. Por otro lado, la neurona 6 alcanza el complejo hipotálamo-hipofisiario activando sus neuronas, las cuales mediante la liberación de beta-endorfinas ejercen actividad analgésica activando el núcleo del rafé potenciando la secreción de monoaminas.

En la literatura médica, existen muchos estudios que apoyan esta teoría; los estudios iniciales comenzaron en la década del 70, utilizando naloxona como antagonista de los procedimientos de analgesia acupuntural. Mayer et al., estudiaron el dolor de muelas agudo inducido en el laboratorio en voluntarios humanos, consiguieron analgesia acupuntural rotando agujas insertadas en IG4; posteriormente en un experimento doble ciego administraron naloxona intravenosa a un grupo de individuos, mientras que a un grupo control le administraron solución salina; el grupo con solución salina experimentó AA, mientras que en el grupo con naloxona no se produjo analgesia. Stux G y Pomeranz B. (31), han dedicado buena parte de su tiempo en la revisión de la literatura existente sobre investigaciones tendientes a fundamentar científicamente los efectos de la acupuntura y han

encontrado, respecto a su acción analgésica, varios estudios que ponen en evidencia su efectividad, algunos de estos hallazgos los resumiremos a continuación: a) existe un buen número de los antagonista opiáceos que bloquean la AA; b) ratones con deficiencias genéticas en los receptores opiáceos muestran un escaso efecto a la AA; c) ratas con deficiencias en la endorfina muestran escaso efecto a la AA; d) las concentraciones de endorfinas en la sangre y el LCR, se incrementan durante la AA; e) la AA se ve potenciada cuando se protege la degradación enzimática de las endorfinas; f) la reducción de las endorfinas hipofisarias suprime la AA; g) las lesiones del núcleo arqueado del hipotálamo y de las áreas grises periacueductales (donde se localizan las beta-endorfinas), suprimen la AA. Por otro lado, los mismos autores han encontrado que a nivel del cerebro medio las monoaminas (serotonina y noradrenalina), están igualmente implicadas en los procesos de AA; el núcleo del rafé magnus del tallo encefálico contiene la mayor parte de las células serotoninérgicas cerebrales y lesiones que destruyen dichas células bloquean el efecto de la AA en animales, así mismo, sustancias antagonistas que bloquean los receptores de serotonina, anulan el efecto de la AA; contrario a lo anterior, se observó un efecto potenciador de la AA en ratones cuando se incrementaba la serotonina administrando un precursor de la misma.

En nuestra revisión encontramos algunos artículos que corroboran lo expuesto anteriormente. Por ejemplo, en 1981 Facchinetti F et al (28), estudiaron 30 pacientes, 11 de ellos afectados por migraña común, 11 por cefalea crónica diaria y 8 voluntarios sanos; se les midió los niveles de beta-endorfinas, beta-lipoproteínas, ACTH y cortisol antes y después de intervención con acupuntura, encontrando que los niveles basales de estas sustancias estaban bajos en los pacientes con cefalea crónica diaria y con valores intermedios en aquellos con migraña, comparados con los controles sanos; así mismo se encontró que posterior a la terapia con acupuntura dichos niveles se elevaron en los voluntarios sanos pero se mantuvieron inmodificados en los enfermos. Posteriormente, en 1984 un estudio realizado por Han JS et al (29), reportó que la inyección de anticuerpos contra beta-endorfinas dentro de la sustancia gris periacueductal de conejos disminuyó el efecto analgésico de la electroacupuntura, mientras que la administración intratecal de anticuerpos contra la fracción fab de la sustancia P causaba una marcada potenciación de la AA. Finalmente, en un estudio publicado en 1997 por Pintov S et al (30), se encontró un significativo incremento en los niveles de beta-endorfinas en pacientes migrañosos tratados con acupuntura verdadera comparados con los valores basales y con pacientes tratados con falsa acupuntura.

## **6 METODO**

### **6.1 Tipo de Investigación**

Se realizará un estudio experimental, aleatorizado con grupo control.

### **6.2 Población de Referencia**

Pacientes con diagnóstico de migraña con aura o sin aura.

### **6.3 Población de estudio**

La población objeto del estudio serán pacientes de ambos sexos con diagnóstico de migraña con aura o sin aura que aceptan participar en el estudio y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión relacionados a continuación:

#### **6.3.1 Criterios de Inclusión**

- Edad entre 18 a 60 años.
- Que cumplan los criterios diagnósticos establecidos por la International Headache Society (IHS), descritos en el punto 5.1.1.4
- Que hayan presentado un promedio de dos crisis de migraña por mes durante el último año.

#### **6.3.2 Criterios de Exclusión**

Se excluirán del estudio aquellos pacientes que:

- Planeen viajar fuera de la ciudad de Bogotá en los meses de duración del estudio.
- Que hayan recibido tratamiento con acupuntura y/o sumatriptan y propranolol dentro de los seis (6) meses previos a la selección de la muestra.

- Presenten cualquier tipo de desorden neurológico diferente a la migraña, pacientes embarazadas, lactantes, con cáncer, sida, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión arterial, falla cardíaca, bradicardia sinusal, bloqueo AV, enfermedad hepática grave, discrasias sanguíneas o cualquier enfermedad terminal.

La comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión establecidos será hecha por médicos generales con experiencia en la identificación y tratamiento de pacientes migrañosos.

### 6.3.3 Tamaño de la Muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realiza con la fórmula para diferencias de medias con N1 y N2 desconocidos y las varianzas poblacionales son desconocidas. Con una hipótesis de una cola.

$$n = \frac{K (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\{(\mu_1 - \mu_2) - \varepsilon\}^2}$$

Con un nivel de significación de 0,05 y un poder de 90%, sustituimos por los siguientes datos.

- $\sigma_1 = 7,3$   $\sigma_2 = 4,5$
- K para alfa de 0,05 y un poder de 90% en hipótesis bilateral es 8,6
- $\varepsilon = 8$

$$n = \frac{8,6 (7,3^2 + 4,5^2)}{\{(280 - 268) - 8\}^2}$$

$$n = \frac{631}{16} = 39,4 = 40$$

Con una estimación de un 10% de pérdida de seguimiento en los pacientes, se ajusta a 22 casos y 22 testigos, para un total de 44 participantes en el estudio.

Los datos para el tamaño de la muestra se tomaron de acuerdo a cambios en la precisión del ELISA reportados por su fabricantes en la dispersión de los resultados según la concentración de la Sustancia P de 101 a 6,402 tanto en muestras intra-ensayos como inter-ensayos, ( $\sigma_1 = 7,3$   $\sigma_2 = 4,5$ ) y un reporte de margen de error de la prueba de 8 pg/ml.

## 6.4 Variables

Las variables que se tendrán en cuenta en el presente estudio están contenidas en la Tabla 1 – Matriz de Variables.

**Tabla 1. Matriz de Variables**

VARIABLE	DEFINICION	OPERATIVIZACION	TIPO DE VARIABLE
<b>Edad</b>	Tiempo cronológico desde el nacimiento a la fecha	Definido al ingreso	Intervalo
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas sexuales	Definido al ingreso	Nominal
<b>Tipo de migraña</b>	Clasificación clínica según IHS	Definido al ingreso Clasificación clínica	Nominal
<b>Tiempo de Dx de migraña</b>	Años pasados desde diagnóstico de migraña	Definido al ingreso	Intervalo
<b>Adherencia al tratamiento</b>	Fallas semanales en un mes al tratamiento impuesto	En los controles y al final	Ordinal
<b>Niveles de Sustancia P (SP) al ingreso</b>	Concentración plasmática del péptido al empezar	Medido por ELISA	Razón
<b>Niveles de Sustancia P (SP) a las seis semanas</b>	Concentración plasmática del péptido al final	Medido por ELISA	Razón
<b>Niveles de Sustancia P (SP) a las doce semanas</b>	Concentración plasmática del péptido al final	Medido por ELISA	Razón
<b>Niveles de beta-endorfinas al ingreso</b>	Concentración plasmática del péptido	Medido por ELISA	Razón
<b>Niveles de beta-endorfinas a las seis semanas</b>	Concentración plasmática del péptido	Medido por ELISA	Razón
<b>Niveles de beta-endorfinas a las doce semanas</b>	Concentración plasmática del péptido	Medido por ELISA	Razón
<b>Número de Ataques</b>	Número de episodios mensuales de dolor	Ver explicación en el texto bajo la tabla	
<b>Severidad del Dolor</b>	Severidad del dolor al inicio y luego de iniciar el tratamiento	Ver explicación en el texto bajo la tabla	

El número de ataques de migraña por mes y la intensidad del dolor serán consignados en un registro periódico que los pacientes diligenciarán a partir del momento de aleatorización (T0) y posteriormente cada 6 semanas (T1: 6 semanas, T2: 12 semanas). I) Registro del Número de Ataques: Se deberán tener en cuenta las siguientes reglas establecidas por la IHS: a) un ataque de migraña que finalice o sea interrumpido por el sueño pero que presente recaída dentro de las 48 horas siguientes, será registrado como un único (el mismo) ataque; b) un ataque tratado exitosamente con cualquiera de las dos terapéuticas pero que se presente nuevamente dentro de las 48 horas siguientes, será registrado como un nuevo ataque; además, para la cuantificar esta variable se establece la siguientes puntuación: i) Cero (0): Si no se presentan cefaleas posteriormente al inicio del tratamiento; ii) Uno (1): Si el número de ataques se ha reducido en un 75% respecto al T0; iii) Dos (2): Si el número de ataques se ha reducido en un 50% respecto al T0; iv) Tres (3): Si el número de ataques se ha reducido en un 25% respecto al T0; v) Cuatro (4): Si no hay variación en el número de ataques o estos se incrementan entre el T0 y las evaluaciones posteriores al inicio de los tratamientos (T1, T2, T3). II) Severidad del dolor: Será evaluada mediante una escala conductual y semántica de cuatro niveles, así: a) Nivel 0: No hay cefalea; b) Nivel 1: Cefalea leve que no inhibe el desarrollo de actividades rutinarias; c) Nivel 2: Cefalea moderada que limita actividades rutinarias sin forzar al paciente a cama; y d) Nivel 3: Cefalea severa que obliga al paciente a ir a la cama.

## 6.5 Intervención

Los pacientes seleccionados conformarán dos grupos, los cuales serán asignados en forma aleatoria a un Grupo A, que será tratado con acupuntura o a un Grupo C, que será tratado con sumatriptan + propranolol, de manera que todos los pacientes tengan igual probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos de estudio; para realizar esta actividad se utilizará el método de números al azar. Todos los pacientes reclutados que cumplan los criterios de selección serán convocados a ASMIT para explicarles el contenido del estudio y darles a conocer y diligenciar y firmar un documento donde se exprese claramente un “Consentimiento Informado” para participar en el estudio (Ver Anexo 1). A todos los pacientes se les realizará una valoración médica detallada para determinar las características de la migraña y condiciones de salud al momento de ser enrolados en el estudio, esta valoración será efectuada bajo los criterios propios de cada disciplina por los profesionales que asumirán el manejo terapéutico de los pacientes dependiendo del grupo al que hayan sido asignados.

### **6.5.1 Grupo de Casos**

Los pacientes aleatorizados al Grupo A, recibirán un ciclo de 16 sesiones de acupuntura que se distribuirán así: dos sesiones por semana durante las cuatro primeras semanas y luego una sesión semanal durante ocho semanas adicionales. Tanto los puntos acupunturales como las técnicas y agujas a utilizar, serán escogidos por el terapeuta de acuerdo al diagnóstico sindromático hecho siguiendo la doctrina teórico – práctica de la Medicina Tradicional China, siempre garantizando que la sensación “De Qi” sea experimentada por el paciente, el terapeuta o ambos en cada punto intervenido; se llevará un registro detallado en la HC de cada paciente, sobre los puntos y tipos de agujas escogidos, las técnicas de inserción y estimulación utilizadas, el tiempo de intervención y demás datos relevantes. Los terapeutas serán médicos expertos en Acupuntura y Medicina Tradicional China, cuyos estudios de postgrado hayan incluido un entrenamiento mínimo de 500 horas y que acrediten mínimo cinco años de experiencia durante los cuales hayan atendido en promedio 25 pacientes por semana.

### **6.5.2 Grupo de Controles**

El grupo de control en este trabajo de investigación lo constituye el Grupo C, conformado por pacientes que sufren de migraña y que serán tratados bajo el esquema de la medicina alopática; todos ellos recibirán dos tipos de medicamentos: a) Propranolol a dosis de 80 mg cada día en una sola toma, durante 12 semanas, cuyo propósito según el uso habitual dado, es actuar como profiláctico de los ataques de migraña, y b) Sumatriptan, usado como medicamento específico abortivo de las crisis de migraña en caso de que se presenten, la dosis recomendada es de 50 mg por día; en caso de que el paciente haya respondido a la primera dosis pero los síntomas hayan reaparecido, puede administrarse una segunda dosis en las siguientes 24 horas, teniendo en cuenta que no se tomen más de 300 mg en un periodo de 24 horas. Los comprimidos se ingerirán enteros con un poco de agua.

A todos los pacientes participantes en el estudio se les hará un seguimiento para evaluar la adherencia al tratamiento correspondiente; a los participantes del Grupo A, se le llevará un control de asistencia a las sesiones de acupuntura, mientras que a los del Grupo C se les hará llamadas telefónicas semanales para indagar sobre la toma de los medicamentos prescritos.

### **6.5.3 Determinación de niveles plasmáticos de Sustancia P y Beta-endorfinas**



A todos los pacientes enrolados en el estudio, se les tomará una muestra de sangre en la línea de base del estudio (al momento de iniciar el estudio y antes de cualquier intervención) y posteriormente, a las seis (6) y doce (12) semanas del inicio, con el fin de hacer las determinaciones de los marcadores bioquímicos en estudio. Para evitar la influencia de variaciones relacionadas con la dieta, emociones y el ciclo circadiano, las muestras de sangre serán tomadas de la vena cubital de los pacientes en condiciones de reposo y ayuno, entre las 8:00 a.m. y las 10 a.m. de los días señalados. Para el efecto se utilizarán tubos con el sistema Vacutainer los cuales contendrán EDTA como sustancia anticoagulante y aprotinina para inhibir la actividad de proteinasas, dentro de los cuales se recogerá una muestra de 8 ml de sangre, luego se agitará suavemente el tubo con el fin de mezclar la sangre con el anticoagulante para posteriormente, dentro de los 30 minutos siguientes, centrifugar las muestras a 4°C, 1600g, durante 15 minutos para separar el plasma, el cual será almacenado a -30°C hasta el momento del análisis bioquímico. Los niveles de Sustancia P y de Beta-endorfinas serán medidos en la misma muestra de cada paciente. Los niveles de Sustancia P se determinarán usando un Kit ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción ligado a enzimas) para Sustancia P llamado "Human Substance P, SP ELISA Kit", producido por USCNLIFE, y para los niveles de Beta-endorfinas se utilizará también un Kit ELISA para Beta-endorfinas suministrado por MD Biosciences; ambos kits están aprobados para su uso exclusivo en estudios de investigación y no para procedimientos diagnósticos.

- ELISA para Sustancia P: es una prueba para detectar en humanos niveles plasmáticos de la sustancia P en pg./ml, con 8pg/ml de sensibilidad, se encuentran rangos de valores entre 0,1 y 100.000, puede tener reacciones cruzadas con niveles de fisalaemin en 75%, con  $\alpha$ - neuroquinas en 0,8%.
- ELISA para beta-endorfinas: es una prueba para detectar en humanos los niveles de beta-endorfinas en ng/ml, con rangos entre 0,1 a 100 ng/ml, con una sensibilidad en 1 ng/ml, no tiene positivos cruzados con otras sustancia similares como las encefalinas.

## **6.6 Recolección y Procesamiento de la Información**

La información obtenida durante el desarrollo del estudio será registrada en formularios diseñados para este fin, a cada participante del estudio se le diligenciará un formulario, cuya estructura se muestra en el Anexo 2. Una vez se complete el diligenciamiento de los formularios, los datos se

digitalarán en una base en Excel para su análisis en el paquete estadístico de SPSS versión 15.0 de acuerdo al plan de análisis.

## **6.7 Plan de Análisis**

Se utilizarán las medidas de frecuencia absoluta y relativa en las variables nominales para la descripción de la población a estudio, calculando la media y sus intervalos de confianza del 95% en las de razón. Se utilizará la prueba t de student para diferencias de medias con varianza diferentes calculando el valor de p con los niveles de sustancia P y de beta-endorfinas y finalmente se graficará en cajón sus valores con sus intervalos de confianza del 95% y sus valores extremos en los dos grupos de intervención. También se graficará en dispersión los valores de la sustancia P y de beta endorfinas en los dos grupos calculando el coeficiente de correlación mostrando la ecuación de la regresión lineal simple.

## **6.8 Cronograma**

En el Anexo 3, la tabla 2 esquematiza el cronograma propuesto para el presente estudio.

## **6.9 Presupuesto**

En el Anexo 4, la Tabla 3 relaciona el presupuesto proyectado para el estudio.

## 7 ASPECTOS ETICOS

1. La realización del presente trabajo se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y se acoge a la reglamentación planteada en la Resolución No. 008430 del 4 de Octubre de 1993, expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El estudio está clasificado según esta resolución, como de “bajo riesgo” con base en la trayectoria milenaria de la acupuntura, usada como una modalidad de Medicina Tradicional o Alternativa en decenas de países y por miles de médicos demostrando ser una terapia segura y eficaz. Todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente. No se plantean conflictos de intereses para los investigadores.
2. La toma de sangre se realizara por personal calificado y solo se procesará para el análisis de la Sustancia P y beta-endorfinas manteniendo la confidencialidad de los resultados para el paciente si así lo requiere.
3. Todo paciente que cumpla los criterios de inclusión y desee participar en la investigación será informado sobre la acupuntura por el investigador principal de manera verbal y escrita, una vez el paciente, adecuadamente informado, acepte hacer parte del estudio procederá a firmar el consentimiento informado diseñado específicamente para esta investigación y se enfatizará en la libertad de abandonar el tratamiento si el paciente lo decide sin tener ninguna sanción.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, and Risk Factors for Progression. *Headache* 2005; 45 (suppl 1): 3-13.
2. Loder E, Rizzoli P. Biomarkers in Migraine: Their Promise, Problems, and Practical Applications. *Headache* 2006; Jul-Aug (7): 1046-58.
3. [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.01.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/01.01.00_migraine.html)
4. Montagna P. Molecular Genetics of Migraine Headaches: A Review. *Cephalalgia* 2000; 20: 3-14.
5. Theoharis C., Donelan J., Kandere-Grzybowska K., Konstantinidou A. The Role of Mast Cells in Migraine Pathophysiology: *Brain Research Reviews* 2005; 49: 65-76.
6. Levy D., Burstein R., Strassman M. Mast Cell Involvement in the Pathophysiology of Migraine Headache: A Hypothesis. *Headache* 2006; 46 (Suppl 1): S13-S18.
7. Pascual J., Castro M. Fisiopatología de la Migraña. *Neurología* 1998 Enero; 13(1): 29-32.
8. Rufo-Campos M. Fisiopatología de la Migraña. *Rev Neurol Clin* 2001; 2(1): 263-271.
9. Buzzi G., Moskowitz M. The Pathophysiology of Migraine: Year 2005; *J Headache Pain* (2005) 6: 105-111.
10. Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalón CM, Saxena PR. Calcitonin Gene-related Peptide and its Role in Migraine Pathophysiology.; *Eur J Pharmacol* 2004; Oct 1 500(1-3): 315-30.
11. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased Plasma Substance P and CGRP Levels, and High ACE Activity in Migraineurs During Headache-Free Periods; *Pain*. 2007 Apr; 128(3): 209-14.
12. <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/589101/a/z>
13. <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=CGRP>
14. [http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_200.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_200.html)

15. [http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_254.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_254.html)
16. <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/sustanciaP.htm>
17. Aukerman G., Knutson D., Miser W. Management of the Acute Migraine Headache. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2123-30.
18. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*, 2002, 22: 209-221.
19. Verspeelt J, De Locht P, Amery WK. Post-marketing cohort study comparing the safety and efficacy of flunarizine and propranolol in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia*, 1996; 16: 328-36.
20. Zavala HA, Saravia B. Migraña: Clínica, fisiopatogenia y tratamiento. *Revista del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía*, edición electronica, [www.ramosmejia.org.ar](http://www.ramosmejia.org.ar)
21. Griggs C, Jensen J. Effectiveness of acupuncture for migraine: critical literature review. *J Adv Nurs*. 2006 May; 54(4): 491-501.
22. Lenhard L., Waite PM; Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine headaches: pilot study. *N Z Med J*. 1983 Aug 24; 96(738): 663-6.
23. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, Liao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial; *J Intern Med*. 2003 Feb; 253(2): 181-8.
24. Vickers AJ., Rees RW., Zollman CE., McCarney R., Smith C., Ellis N., Fisher P. Acupuncture for Chronic Headache in Primary Care: Large, Pragmatic, Randomized Trial; *BMJ*. 2004 Mar 27; 328 (7442):744.
25. Hesse J, Mogelvang B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med*. 1994 May; 235(5): 451-6.
26. Allais G., De Lorenzo C., Quirico PE., Airola G., Tolardo G., Mana O., Benedetto C. Acupuncture in the Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Comparison With Flunarizine; *Headache* 2002; 42: 855-861.

27. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma CGRP Concentration and Migraine Headache During Nitroglycerin-induced Migraine Attack.; *Cephalalgia* 2005; Mar 25(3): 179-83.
28. Facchinetti F, Nappi G, Savoldi F, Genazzani AR. Primary headaches: reduced circulating beta-lipotropin and beta-endorphin levels with impaired reactivity to acupuncture. *Cephalalgia*. 1981 Dec; 1(4): 195-201.
29. Han JS, Xie GX, Zhou ZF, Folkesson R, Terenius L. Acupuncture mechanisms in rabbits studied with microinjection of antibodies against beta-endorphin, enkephalin and substance P. *Neuropharmacology*, 1984 Jan; 23(1): 1-5.
30. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol*. 1997 Sep; 17(2): 129-33.
31. Stux G, Pomeranz B. *Fundamentos de Acupuntura*. Cuarta Edición. Springer. Barcelona, 2000.
32. Borsook D, Lebel A, McPeck B. *Massachusetts General Hospital - Tratamiento del Dolor*. Madrid: Marban, 1999.
33. Maciocia G. *Los Fundamentos de la Medicina China*. Edición española. Aneid Press. 1989.
34. Kaptchuk T. *Medicina China – Una Trama sin Tejedor*. La Liebre de Marzo. 2005.
35. Ardila E, Sánchez R, Echeverri J. *Estrategias de Investigación en Medicina Clínica*. 2001.
36. Lerma HD. *Metodología de la Investigación*. Ecoediciones, Segunda Edición; 2001.

**“COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE SUSTANCIA P (SP) Y DE BETA-  
ENDORFINAS, EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ACUPUNTURA Vs  
SUMATRIPTAN + PROPRANOLOL”**

**ANEXO 1**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**PARTE I: INFORMACION GENERAL**

**Introducción**

El presente documento contiene información relacionada con la realización de un proyecto de investigación clínica denominado “Comportamiento de los Niveles Plasmáticos de la Sustancia P (SP) y de Beta-Endorfinas, en pacientes con migraña tratados con acupuntura Vs Sumatriptan + Propranolol”, el cual será realizado por un equipo de trabajo interdisciplinario bajo la coordinación del Departamento de Terapéuticas Alternativas de la Universidad Nacional de Colombia. Si usted, luego de leer el presente documento, decide participar en el proyecto de investigación, acepta desde ya las indicaciones y procedimientos que el equipo de trabajo le proporcionará, así mismo, acepta que la información recolectada pueda ser utilizada, con las consideraciones de reserva de la identidad necesarios, en estudios de carácter investigativo que sean avalados en el presente o futuro por la Universidad Nacional de Colombia.

**Propósito y Probabilidad de Éxito**

Los propósitos de la intervención propuesta son dos: 1) Procurar la desaparición o reducción significativa de la sintomatología manifestada por usted al momento de su incorporación al estudio y particularmente la relacionada con la frecuencia e intensidad de los episodios de migraña y sus síntomas asociados; los métodos que se utilizarán, medicamentos o acupuntura, según la literatura médica disponible ofrecen entre sí, una probabilidad de éxito similar. 2) Permitir al Departamento de Terapéuticas Alternativas de la Universidad Nacional de Colombia, obtener información médico-científica válida que contribuya al desarrollo científico de la acupuntura en nuestro país, soportada en los hallazgos encontrados durante el estudio propuesto. Hemos de aclarar que el acto médico expresado en los procedimientos a realizar se compromete en la aplicación de los medios disponibles mas no con resultados específicos de los mismos.

**Descripción del Proceso y Tipo de Intervención**

Con el fin de que usted sepa que esperar y lo que se espera de usted y/o de la persona responsable que le asiste describiremos a continuación el procedimiento, los test, los fármacos, los dispositivos e insumos que serán utilizados y los pasos que se seguirán antes, durante y después de la realización del mismo, así:

- Antes de incluirlo en el estudio se le practicará una valoración médica para verificar si cumple los criterios de inclusión en el mismo, esta valoración estará a cargo de un médico general con experiencia en el manejo de su patología.
- Al inicio del estudio antes de cualquier intervención, y posteriormente a las seis y a las doce semanas, se le tomará una muestra de sangre que será analizada en el laboratorio

para determinar los niveles de las sustancias en estudio. A estas pruebas usted deberá asistir en condiciones de reposo y ayuno en los días y horas señalados.

- Usted será asignado a uno de dos grupos: Un grupo recibirá como método de tratamiento un esquema de acupuntura y el otro grupo recibirá medicamentos habituales para el tratamiento de la migraña.
- El procedimiento de acupuntura consiste en colocar agujas muy delgadas en su superficie corporal en puntos seleccionados por el médico, previa asepsia y antisepsia, las cuales permanecerán en el sitio durante unos 20 – 30 minutos aproximadamente; durante el estudio usted recibirá en total 16 sesiones de acupuntura en un plazo de 12 semanas.
- Los medicamentos que se utilizarán serán Propranolol y Sumatriptan a las dosis establecidas en el protocolo del estudio, los cuales serán suministrados por la dirección del proyecto.

### **Efectos secundarios y riesgos**

Con la colocación de las agujas las molestias o efectos secundarios esperados son mínimos pero se puede presentar: sensación de fatiga transitoria, dolor o sensación de corriente eléctrica en el sitio de la punción, equimosis o infección en el sitio de la punción. Igualmente el uso de los medicamentos que se utilizarán han reportado escasos efectos secundarios, entre los que se describen, reacciones de hipersensibilidad, palpitaciones, temblor, disminución transitoria de la visión, taquicardia o bradicardia, hipotensión, depresión, entre otros. Es de aclarar que adicional a los anteriormente expuestos existe un número indeterminado de otros que se consideran hechos inesperados de los cuales no existe conciencia específica de sus ocurrencia en este procedimiento y que frente a la presentación de alguno no descrito se aplicarán los medios disponibles a fin de minimizar los posibles efectos presentados o desencadenados por el mismo.

### **Confidencialidad**

El equipo de salud que intervendrá en la realización del estudio y procedimientos programados, mantendrá la confidencialidad de los datos, especialmente con respecto a la información sobre el paciente a la cual solo tendrá acceso los autorizados según el presente documento y los definidos por la reglamentación sobre la historia clínica.

### **A quién contactar**

Le recordamos que usted en cualquier momento podrá contactarse para aclarar dudas sobre la realización del procedimiento al Doctor Carlos Arturo Avila Vera, al celular 314 462 9289 o en su defecto a quien el equipo de investigación designe, quienes cuentan con el conocimiento necesario para atender sus requerimientos y se encuentran de manera accesible.

## **PARTE II: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

Certifico que se me ha informado que se considera científicamente adecuado al diagnóstico, situación actual y conducta a seguir sobre mi estado de salud, la realización del procedimiento:

---

He sido informado detalladamente sobre los propósitos, descripción, beneficios y riesgos del procedimiento al que seré sometido; soy consciente de que puede que no se logren los objetivos planteados y de que se emplearán todos los medios disponibles para lograrlo al momento de la



realización. Se me ha proporcionado el nombre de las personas que podré contactar en caso de presentar dudas sobre el procedimiento y la disponibilidad de las mismas para resolverlas. He leído, o me ha sido leída, la información proporcionada y he tenido la oportunidad de expresar mis dudas sobre ello y se me ha respondido satisfactoriamente. Consiento voluntariamente que se me realice el procedimiento considerado y entiendo que tengo derecho a negar la realización del mismo en cualquier momento sin que afecte de ninguna forma mi atención médica y asumo las consecuencias derivadas de ejercer dicho derecho.

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

**Documento de Identidad:** \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

Si el paciente no esta en condiciones de firmar para autorizar el procedimiento ya que: Es menor de edad, presenta condiciones de alteración de conciencia o su esfera mental, es analfabeto o está declarado interdicto por la justicia; el documento será firmado por un testigo legalmente habilitado el cual certifica que:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento al paciente y él ha tenido la oportunidad de hacer preguntas las cuales fueron debidamente contestadas. Confirmando que el paciente o su representante ha dado consentimiento libremente. Se ha proporcionado una copia de este documento de Consentimiento Informado al paciente o representante.

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

**Documento de Identidad del paciente:** \_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo:** \_\_\_\_\_

**Documento de Identidad del testigo:** \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA SUSTANCIA P (SP) Y DE BETA-ENDORFINAS, EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ACUPUNTURA Vs SUMATRIPTAN + PROPRANOLOL  
ANEXO 2 - FORMATO DE RECOLECCIÓN**

1. IDENTIFICACION DEL PACIENTE	
Nombre:	C.C. N°
Edad:	Teléfono
Dirección:	

2. VALORACION CLINICA INICIAL		
Tipo de Migraña:	Con Aura:	Sin Aura:
Tiempo de Diagnóstico de Migraña:		
Grupo de Intervención:	MTCh:	Medicamentos:

3. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	BUENA	FALLO
Inicio		
Semana 1		
Semana 2		
Semana 3		
Semana 4		
Semana 5		
Semana 6		
Semana 7		
Semana 8		
Semana 9		
Semana 10		
Semana 11		
Semana 12		

4. NIVELES DE BIOMARCADORES	SUSTANCIA P	BETA-ENDORFINAS
Inicio		
Semana 6		
Semana 12		

5. EVOLUCION CLINICA	Nº DE ATAQUES	SEVERIDAD DEL DOLOR
Inicio		
Semana 1		
Semana 2		
Semana 3		
Semana 4		
Semana 5		
Semana 6		
Semana 7		
Semana 8		
Semana 9		
Semana 10		
Semana 11		
Semana 12		

**INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE RECOLECCION DE INFORMACION -  
ANEXO 2**

1. IDENTIFICACION DEL PACIENTE: Registre los datos solicitados extractados de la historia clínica inicial.
2. VALORACION CLINICA INICIAL: Registre los datos solicitados extractados de la historia clínica inicial.
3. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: Coloque una X en la casilla correspondiente para la semana evaluada y la calificación dada. <u>Buena</u> : Si el paciente ha cumplido cabalmente con las indicaciones dadas para toma de medicamentos o asistencia cumplida a controles de acupuntura. <u>Fallo</u> : Si no se ha cumplido adecuadamente con las indicaciones dadas.
4. NIVELES DE BIOMARCADORES: Registre el valor reportado por el laboratorio para cada uno de los biomarcadores determinados, en las unidades correspondientes a cada uno de ellos.
5. EVOLUCION CLINICA:
I) <u>Registro del Número de Ataques</u> : Se deberán tener en cuenta las siguientes reglas establecidas por la IHS: a) un ataque de migraña que finalice o sea interrumpido por el sueño pero que presente recaída dentro de las 48 horas siguientes, será registrado como un único (el mismo) ataque; b) un ataque tratado exitosamente con cualquiera de las dos terapéuticas pero que se presente nuevamente dentro de las 48 horas siguientes, será registrado como un nuevo ataque; además, para la cuantificar esta variable se establece la siguientes puntuación: i) Cero (0): Si no se presentan cefaleas posteriormente al inicio del tratamiento; ii) Uno (1): Si el número de ataques se ha reducido en un 75% respecto al T0; iii) Dos (2): Si el número de ataques se ha reducido en un 50% respecto al T0; iv) Tres (3): Si el número de ataques se ha reducido en un 25% respecto al T0; v) Cuatro (4): Si no hay variación en el número de ataques o estos se incrementan entre el T0 y las evaluaciones posteriores al inicio de los tratamientos (T1, T2, T3).
II) <u>Severidad del dolor</u> : Será evaluada mediante una escala conductual y semántica de cuatro niveles, así: a) Nivel 0: No hay cefalea; b) Nivel 1: Cefalea leve que no inhibe el desarrollo de actividades rutinarias; c) Nivel 2: Cefalea moderada que limita actividades rutinarias sin forzar al paciente a cama; y d) Nivel 3: Cefalea severa que obliga al paciente a ir a la cama.

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA SUSTANCIA P (SP) Y DE BETA-ENDORFINAS, EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ACUPUNTURA Vs SUMATRIPTAN + PROPRANOLOL**

**ANEXO 3**

**Tabla 2. Cronograma de Trabajo**

Actividad	MESES												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Presentación del protocolo ajustado al tutor	■												
Aprobación del protocolo por el Comité de Etica		■											
Gestión de Financiación del Proyecto de Investigación		■	■	■									
Convocatoria a potenciales pacientes participantes				■									
Selección y aleatorización de los participantes en el estudio				■	■								
Inicio de intervenciones y recolección de datos del estudio						■	■	■					
Tabulación y análisis de la información									■				
Elaboración del Informe de la Investigación										■			
Entrega de Resultados											■		
Busqueda de Publicación											■	■	

**COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA SUSTANCIA P (SP) Y DE BETA-ENDORFINAS,  
EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ACUPUNTURA Vs SUMATRIPTAN + PROPRANOLOL**

**ANEXO 4**

**Tabla 3. Presupuesto**

CONCEPTO	UNIDAD	CANTIDAD	FRECUENCIA	VR. UNITARIO	VR. TOTAL
<b>GASTOS DE PERSONAL</b>					
Investigador principal	Unidad	1,00	3,00	2.000.000,00	6.000.000,00
Coninvestigador - Médico Acupuntor	Unidad	2,00	3,00	2.000.000,00	12.000.000,00
Coninvestigador - Médico Laboratorista	Unidad	1,00	3,00	2.000.000,00	6.000.000,00
Auxiliar de laboratorio	Unidad	1,00	3,00	500.000,00	1.500.000,00
Auxiliar de digitación	Unidad	1,00	2,00	500.000,00	1.000.000,00
Estadístico	Unidad	1,00	1,00	500.000,00	500.000,00
<b>SUBTOTAL GASTOS DE PERSONAL</b>					<b>27.000.000,00</b>
<b>INFRAESTRUCTURA Y EQUIPO</b>					
Consultorio médico dotado	Unidad	2,00	3,00	500.000,00	3.000.000,00
Laboratorio de investigación	Unidad	1,00	3,00	500.000,00	1.500.000,00
Computador de Mesa	Unidad	1,00	5,00	100.000,00	500.000,00
<b>SUBTOTAL INFRAESTRUCTURA Y EQUIPO</b>					<b>5.000.000,00</b>
<b>MATERIALES</b>					
Propanolol x 40 mgs	Tabletas	1.980,00	1,00	100,00	198.000,00
Sumatriptan x 50 mgs	Tabletas	120,00	1,00	300,00	36.000,00
Agujas de acupuntura	Unidad	3.168,00	1,00	150,00	475.200,00
Kit de determinación CGRP	Unidad	2,00	1,00	4.500.000,00	9.000.000,00
Kit de determinación Serotonina	Unidad	2,00	1,00	4.500.000,00	9.000.000,00
Kit para toma de muestras sanguíneas	Unidad	132,00	1,00		-
					-
<b>SUBTOTAL MATERIALES</b>					<b>18.709.200,00</b>
<b>OTROS</b>					
Publicidad para reclutamiento	Global	1,00	1,00	2.000.000,00	2.000.000,00
Resma de papel carta	Unidad	2,00	1,00	10.000,00	20.000,00
Cartuchos para impresora	Unidad	1,00	1,00	140.000,00	140.000,00
					-
<b>SUBTOTAL OTROS</b>					<b>2.160.000,00</b>
<b>TOTAL</b>					<b>52.869.200,00</b>